Cancer et environnement : expertise collective

Isabelle Baldi, Denis Bard, Robert Barouki, Simone Benhamou, Jacques Bénichou, Marie-Odile Bernier, Olivier Bouchot, Pierre Carayon, Jocelyn Ceraline, Emmanuelle Charafe-Jauffret, et al.

▶ **To cite this version:**

Isabelle Baldi, Denis Bard, Robert Barouki, Simone Benhamou, Jacques Bénichou, et al.. Cancer et environnement : expertise collective. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 2008, XVII - 889 p., illustrations, figures, tableaux, graphiques et cartes, références bibliographiques. hal-01570675

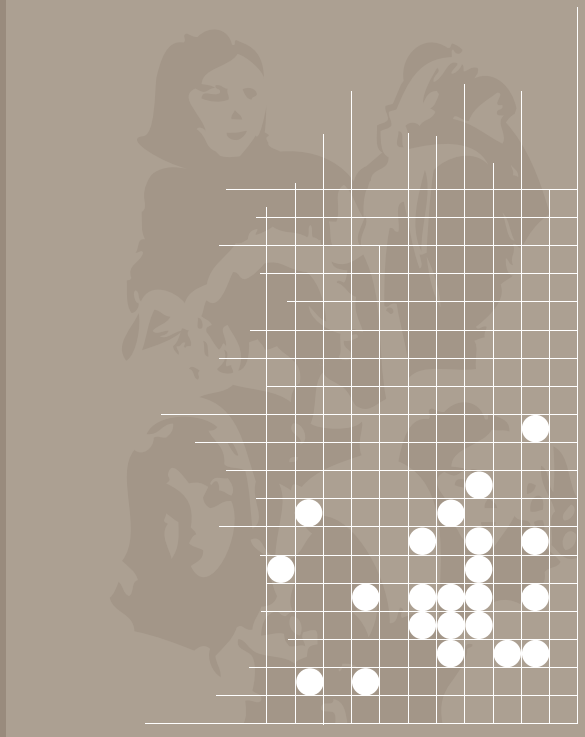
HAL Id: hal-01570675

https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570675

Submitted on 31 Jul 2017

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

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



Cancer et environnement

Expertise collective

afsset

Inserm

Cancer
et environnement

Cancer et environnement

ISBN 978-2-85598-868-3

© Les éditions Inserm, 2008 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris

Dans la même collection

- Lombalgies en milieu professionnel. Quels facteurs de risques et quelle prévention ? 2000
- Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? 2000
- Hormone replacement therapy. Influence on cardiovascular risk ? 2000
- Rythmes de l'enfant. De l'horloge biologique aux rythmes scolaires. 2001
- Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. 2001
- Éducation pour la santé des jeunes. Démarches et méthodes. 2001
- Alcool. Effets sur la santé. 2001
- Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé ? 2001
- Asthme. Dépistage et prévention chez l'enfant. 2002
- Déficits visuels. Dépistage et prise en charge chez le jeune enfant. 2002
- Troubles mentaux. Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. 2002
- Alcool. Dommages sociaux, abus et dépendance. 2003
- Hépatite C. Transmission nosocomiale. État de santé et devenir des personnes atteintes. 2003
- Santé des enfants et des adolescents, propositions pour la préserver. Expertise opérationnelle. 2003
- Tabagisme. Prise en charge chez les étudiants. 2003
- Tabac. Comprendre la dépendance pour agir. 2004
- Psychothérapie. Trois approches évaluées. 2004
- Déficiences et handicaps d'origine périnatale. Dépistage et prise en charge. 2004
- Tuberculose. Place de la vaccination dans la maladie. 2004
- Suicide. Autopsie psychologique, outil de recherche en prévention. 2005
- Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement. 2005
- Trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent. 2005
- Cancers. Pronostics à long terme. 2006
- Éthers de glycol. Nouvelles données toxicologiques. 2006
- Déficits auditifs. Recherches émergentes et applications chez l'enfant. 2006
- Obésité. Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge. 2006
- La voix. Ses troubles chez les enseignants. 2006
- Dyslexie, dysorthographie, dyscalculie. Bilan des données scientifiques. 2007
- Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. 2007
- Croissance et puberté. Évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques. 2007
- Activité physique. Contextes et effets sur la santé. 2008
- Autopsie psychologique. Mise en œuvre et démarches associées. 2008
- Saturnisme. Quelles stratégies de dépistage chez l'enfant. 2008
- Jeux de hasard et d'argent. Contextes et addictions. 2008

Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1er juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants-droits.
Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

Couverture: conception graphique © Frédérique Koulikoff, DISC Inserm

Cancer et environnement

Expertise collective

afsset Inserm

Cet ouvrage présente les travaux de deux groupes d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective (annexe 1), pour répondre à la demande de l'Afsset concernant l'impact de l'environnement sur certains cancers dont l'incidence a augmenté au cours des vingt dernières années.

Ce travail s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du premier semestre 2007. Près de 1 800 articles ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'expertise collective de l'Inserm a assuré la coordination de cette expertise collective.

Groupe d'experts et auteurs

Isabelle BALDI, Laboratoire santé travail environnement, EA 3672, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (Isped), Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux

Denis BARD, Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé, École des hautes études en santé publique, Rennes

Robert BAROUKI, Pharmacologie, toxicologie et signalisation cellulaire, Inserm UMR-S 747, Université Paris Descartes, UFR Biomédicale des Saints-Pères, Paris

Simone BENHAMOU, Méthodologie statistique et épidémiologie génétique des maladies multifactorielles, Inserm U 794, Fondation Jean Dausset-CEPH, Paris et CNRS FRE 2939, Génomes et cancers, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Jacques BENICHOU, Unité de biostatistique, CHU Rouen et Inserm U 657, Institut hospitalo-universitaire de recherche biomédicale, Université de Rouen

Marie-Odile BERNIER, Laboratoire d'épidémiologie, Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), Fontenay-aux-Roses

Olivier BOUCHOT, Clinique urologique, CHU Hôtel-Dieu, Nantes

Pierre CARAYON, Département de biochimie et biologie moléculaire, Faculté de médecine, Marseille

Jocelyn CERALINE, Groupe signalisation et cancer de la prostate, EA 3430, Université Louis Pasteur, Strasbourg

Emmanuelle CHARAFE-JAUFFRET, Centre de recherche en cancérologie de Marseille, Inserm U 891/Institut Paoli-Calmettes et Université de la Méditerranée, Marseille

Jacqueline CLAVEL, Épidémiologie environnementale des cancers, Inserm UMR-S 754, Université Paris-Sud 11, Villejuif

Françoise CLAVEL-CHAPELON, Nutrition, hormones et cancers, Inserm ERI 20, EA 4045 Université Paris-Sud 11, Institut Gustave Roussy (IGR), Villejuif

Florent DE VATHAIRE, Épidémiologie des cancers et radiocarcinogenèse et effets iatrogènes des traitements, Inserm UMR-S 605, Université Paris-Sud 11, Institut Gustave Roussy (IGR), Villejuif

Mariette GERBER, Centre de recherche en cancérologie, Inserm, Centre régional de lutte contre le cancer Paul-Lamarque, Val d'Aurelle, Montpellier

Anabelle GILG SOIT ILG, Département santé travail, Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice

Pascal GUENEL, Épidémiologie environnementale des cancers, Inserm UMR-S 754, Université Paris-Sud 11, Villejuif

André GUILLOUZO, Détoxication et réparation tissulaire, Inserm U 620, Faculté de pharmacie, Rennes

Pierre HAINAUT, Centre international de recherche sur le cancer (Circ), Groupe cancérogenèse moléculaire, Lyon

Marie-Claude JAURAND, Génomique fonctionnelle des tumeurs solides, Inserm U 674, IFR 105-CEPH-IUH, Paris

Eric JOUGLA, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Inserm CépiDc, Le Vésinet

Guy LAUNOY, Cancer et populations, Inserm ERI 3, CHU Caen et Université de Caen-Basse Normandie

Dominique LAURIER, Laboratoire d'épidémiologie, Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), Fontenay-aux-Roses

Yves LÉVI, Laboratoire santé publique-environnement, Université Paris-Sud 11, Faculté de pharmacie, Chatenay-Malabry

Marc MAYNADIE, Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or, Université de Bourgogne, EA 4184 et Service d'hématologie biologique, Hôpital du Bocage, Dijon

Isabelle MOMAS, Service santé publique et environnement, EA 4064, Université Paris Descartes, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Paris-Luxembourg, Paris

Jean-Claude PAIRON, Service de pneumologie et de pathologie professionnelle, Centre hospitalier intercommunal de Créteil, Inserm U 841, Créteil et Faculté de médecine, Université Paris 12, PRES Paris Est

Christophe PARIS, Évaluation et prévention des risques professionnels et environnementaux ([EP]²R), Inserm ERI 11, Vandoeuvre les Nancy et centre de consultation des pathologies professionnelles, CHU Nancy

Claude PARMENTIER, Institut Gustave Roussy, Villejuif et Faculté de Médecine Paris 11, Le Kremlin-Bicêtre

Marc SANSON, Service de neurologie Mazarin, Laboratoire interaction neurone-glie, Inserm U 711, CHU La Pitié-Salpêtrière, Paris

Jean-François SAVOURET, Pharmacologie, toxicologie et signalisation cellulaire, Inserm UMR-S 747, Université Paris-Descartes, UFR Biomédicale des Saints-Pères, Paris

Isabelle STÜCKER, Épidémiologie environnementale des cancers, Inserm UMR-S 754, Université Paris-Sud 11, Villejuif

Patrick THONNEAU et Marie WALSCHAERTS, Groupe de recherche en fertilité humaine, EA 3694, Université Paul Sabatier, Faculté de médecine, Toulouse

Ont également apporté leur contribution

Marie-Annick BILLON-GALLAND, Laboratoire d'étude des particules inhalées (LEPI) de la ville de Paris

Florence COIGNARD, Département santé environnement, Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice

Pascale GROSCLAUDE, Registre des cancers du Tarn, Albi

Nicole GUIGNON, Direction de l'animation, de la recherche, des études et des statistiques (DARES), Paris

Martine HOURS, Épidémiologie et surveillance transport travail environnement, UMR 9002, Inrets, Université Lyon I, Institut de veille sanitaire (InVS)

Florence MOLINIÉ, Registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée, Nantes

Nicolas SANDRET, Inspection médicale du travail et de la main d'œuvre (IMTMO) IDF, Direction régionale du travail et de la formation professionnelle, Paris

Ont effectué une relecture critique

Luc MULTIGNER, Groupe d'étude de la reproduction chez l'homme et les mammifères, unité Inserm 625, Université de Rennes 1, Rennes

Annie SASCO, épidémiologie pour la prévention du cancer, unité Inserm 897, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux

Coordination scientifique, éditoriale, bibliographique et logistique

Fabienne BONNIN, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Catherine CHENU, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Jeanne ÉTIEMBLE, directrice, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Cécile GOMIS, secrétaire, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Marie-Thérèse LABRO, chargée d'expertise, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Anne-Laure PELLIER, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Chantal RONDET-GRELLIER, documentaliste, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Sommaire

Avant-propos XV

I Mécanismes généraux de toxicité 1
1. Mécanismes fondamentaux 3
2. Analyse de la toxicité de quelques polluants 23
Principaux constats et propositions 53

II Cancer du poumon 57
3. Classification histologique et pathologie moléculaire 59
4. Incidence et évolution 73
5. Mortalité et évolution 79
6. Polymorphismes génétiques 87
7. Facteurs de risque reconnus 93
8. Facteurs de risque débattus 131
9. Pollutions atmosphériques 147
10. Interactions gènes-environnement 161
Principaux constats et propositions 165

III Mésothéliome 173
11. Classification histologique et pathologie moléculaire 175
12. Incidence et évolution 187
13. Mortalité et évolution 195
14. Facteurs de risque reconnus 201
15. Facteurs de risques débattus 215
Principaux constats et propositions 231

IV Hémopathies malignes 237
16. Classification 239
17. Incidence et mortalité chez l'adulte 251

18. Incidence et mortalité chez l'enfant 259
19. Facteurs de risque chez l'adulte 265
20. Facteurs de risque chez l'enfant 289
Principaux constats et propositions 309

V Tumeurs cérébrales 313
21. Classification histologique et pathologie moléculaire 315
22. Incidence et mortalité chez l'adulte 327
23. Incidence et mortalité chez l'enfant 337
24. Facteurs de risque chez l'adulte 343
25. Facteurs de risque chez l'enfant 367
Principaux constats et propositions 379

VI Cancer du sein 381
26. Classification histologique et pathologie moléculaire 383
27. Incidence et évolution 399
28. Mortalité et évolution 407
29. Polymorphismes génétiques 413
30. Facteurs de risque reconnus 421
31. Facteurs de risque débattus 441
Principaux constats et propositions 501

VII Cancer de l'ovaire 509
32. Classification histologique et pathologie moléculaire 511
33. Incidence et évolution 525
34. Mortalité et évolution 531
35. Facteurs de risque débattus 537
Principaux constats et propositions 553

VIII Cancer du testicule 557
36. Classification histologique et pathologie moléculaire 559
37. Incidence et évolution 565

38. Mortalité et évolution 573
39. Facteurs de risque débattus 577
Principaux constats et propositions 591

IX Cancer de la prostate 595
40. Classification histologique et pathologie moléculaire 597
41. Incidence et évolution 607
42. Mortalité et évolution 613
43. Facteurs de risque débattus 617
44. Polymorphismes génétiques et interactions gènes-environnement 633
Principaux constats et propositions 641

X Cancer de la thyroïde 645
45. Classification histologique et pathologie moléculaire 647
46. Incidence et évolution 661
47. Mortalité et évolution 667
48. Facteurs de risque reconnus 673
49. Facteurs de risque débattus 701
50. Polymorphismes génétiques et interactions gènes-environnement 711
Principaux constats et propositions 719

XI Exposition aux agents chimiques et physiques 723
51. Modalités d'évaluation dans l'environnement général 725
52. Données d'expositions dans l'environnement général 739
53. Modalités d'évaluation en milieu professionnel 775
54. Données d'exposition en milieu professionnel 781
55. Données d'exposition aux rayonnements ionisants 801
56. Données d'exposition aux champs électromagnétiques 815
57. Expositions aux perturbateurs endocriniens 833
Principaux constats et propositions 843

XII Questions posées par l'évaluation quantitative des risques aux faibles doses 847

58. Exemples des rayonnements ionisants et des dioxines 849

Principaux constats et propositions 871

Annexes 873

Expertise collective Inserm : éléments de méthode 875

Comment juger la plausibilité d'un lien causal entre un facteur et la survenue d'une pathologie ? 881

Paramètres de l'association entre facteurs environnementaux et cancers 885

Systèmes de classification de la plausibilité d'une relation causale 887

Avant-propos

Les cancers représentent en France la première cause de mortalité chez les hommes et la deuxième cause chez les femmes (après les maladies cardiovasculaires). Ils figurent parmi les pathologies pouvant être liées à l'environnement.

En 2005, le nombre de nouveaux cas de cancer en France a été estimé à près de 320 000 pour les deux sexes confondus, 180 000 chez les hommes et 140 000 chez les femmes. En tenant compte des changements démographiques (accroissement et vieillissement de la population française), l'augmentation du taux d'incidence des cancers depuis 1980 est estimée à +35 % chez l'homme et à +43 % chez la femme[a]. En revanche, la mortalité liée aux cancers a régulièrement diminué pendant la même période et de façon plus marquée au cours des cinq dernières années.

Les modifications de l'environnement pourraient être partiellement responsables de l'augmentation constatée de l'incidence de certains cancers. Cette hypothèse doit faire l'objet d'un effort de recherche constant, portant à la fois sur la mesure de l'exposition des populations à des cancérogènes avérés ou probables, et sur l'existence et la nature du lien causal.

Une expertise collective « Cancer, approche méthodologique du lien avec l'environnement » réalisée en 2005 par l'Inserm à la demande de l'Afsset avait permis d'identifier plusieurs localisations de cancers dont l'incidence (et parfois la mortalité) étaient en augmentation depuis une vingtaine d'années et pour lesquels il était particulièrement pertinent de rechercher l'impact de l'environnement à partir des données disponibles de la littérature.

L'Afsset a chargé l'Inserm d'établir un bilan des connaissances sur les liens entre l'environnement et neuf types de cancers correspondant aux localisations sélectionnées à partir de la première expertise : les cancers du poumon, les mésothéliomes, les hémopathies malignes, les tumeurs cérébrales, les cancers du sein, de l'ovaire, du testicule, de la prostate et de la thyroïde.

Pour réaliser cette nouvelle expertise, l'Inserm a réuni deux groupes de chercheurs ayant des compétences dans les domaines de l'épidémiologie, de la toxicologie, de la clinique, de la médecine du travail et de la quantification des risques. Ces experts ont analysé les données de la littérature sur les neuf

a. BELOT A, GROSCLAUDE P, BOSSARD N, JOUGLA E, BENHAMOU E, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2008, **56** : 159-175

cancers et considéré comme facteurs environnementaux les agents physiques, chimiques ou biologiques présents dans l'atmosphère, l'eau, les sols ou l'alimentation dont l'exposition est subie et non générée par des comportements individuels. Ainsi, le tabagisme passif est abordé dans cette expertise alors que le tabagisme actif ne l'est pas. L'investigation prend en compte les facteurs de l'environnement général et ceux présents dans l'environnement professionnel.

Pour chaque cancer, les questions suivantes ont été traitées :
• Quelles sont les différentes caractéristiques morphologiques, histologiques, moléculaires ?
• Quelles sont les données d'incidence et leurs évolutions en France (selon les régions) et dans d'autres pays ? Pour les différents sous-types de cancer ? Quelles sont les données de mortalité dans les mêmes contextes ?
• Quels sont les facteurs de risque environnementaux en milieu professionnel ou général identifiés, reconnus comme cancérogènes ou encore débattus ? Quelles sont les données épidémiologiques disponibles sur ces facteurs ? Qu'apportent les études sur les interactions entre ces facteurs et des gènes de susceptibilité ?

Par ailleurs, certaines questions ont été abordées de manière transversale :
• Quels sont les principaux mécanismes de toxicité ? Quel est le mode d'action de certains polluants ?
• Quels sont les différents moyens de quantifier l'exposition aux agents environnementaux ?
• Quelles sont les données d'exposition en France sur les facteurs environnementaux évoqués pour les neuf cancers ? Quelles sont les données sur l'évolution de l'exposition au cours des dernières décennies ? Quelles sont les situations d'exposition particulièrement critiques ? Quelles sont les données concernant les expositions multiples ?
• Quelles sont les questions posées par l'évaluation quantitative des risques aux faibles doses ?

La démonstration de la nature causale d'une association entre un facteur d'exposition et une maladie est complexe et nécessite un ensemble d'arguments épidémiologiques complétés des connaissances toxicologiques disponibles (annexes 2 et 3). L'évaluation de ces éléments pour les nombreuses substances supposées impliquées dans le développement de cancers permet de les classer en trois catégories selon la classification du Centre international de recherche sur le cancer (Circ) : cancérogène avéré, probable, possible (annexe 4).

Les deux groupes d'experts ont réalisé une analyse critique de la littérature portant sur les liens entre les neuf cancers et des facteurs environnementaux qu'il s'agisse de cancérogènes avérés, probables, possibles ou suspectés pour chaque localisation. Le niveau d'exposition aux facteurs environnementaux qui ne sont pas des cancérogènes avérés pour les localisations considérées est

souvent mal connu, ce qui rend impossible l'estimation du nombre de cas de cancers qui pourraient être attribuables à ces facteurs[b].

L'expertise propose une vue d'ensemble de l'influence avérée ou présumée d'une série de facteurs environnementaux ayant fait l'objet d'études publiées pour les neuf localisations. Elle indique les meilleures sources d'informations concernant les expositions et leurs tendances évolutives au cours des dernières décennies.

Le rapport est structuré en douze parties : neuf pour chaque localisation cancéreuse étudiée et trois parties transversales portant sur les mécanismes de toxicité, les expositions aux facteurs environnementaux, les questions posées par l'évaluation quantitative des risques aux faibles doses. Chacune des parties se termine par la présentation des principaux constats et propositions.

b. En lien avec l'Académie de médecine et l'Académie des sciences, le Circ a récemment publié un rapport qui présente une estimation du nombre de cas de cancers en 2000 en France imputables aux expositions à des cancérogènes avérés. WORLD HEALTH ORGANIZATION, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Attributable Causes of Cancer in France in the year 2000. Iarc working group report volume 3. IARC, Lyon, 2007: 172pp

I

Mécanismes généraux de toxicité

1

Mécanismes fondamentaux

Au cours de ces dernières décennies, de nombreux progrès ont été réalisés dans la compréhension des origines et des mécanismes de développement des cancers. Il est admis à présent que les cancers peuvent avoir une origine génétique et une origine environnementale. La contribution de l'environnement dans l'apparition des cancers a été suspectée depuis longtemps. Dès le 18e siècle, la fréquence des cancers du scrotum chez les ramoneurs a été associée à leur environnement professionnel (Pott, 1775 repris dans *Natl Cancer Ins Monograph*, 1963). Au cours des dernières décennies, de nombreux exemples de la part de l'environnement dans l'apparition de cancers spécifiques ont été établis : amiante et mésothéliome (Britton, 2002), rayonnement UV et mélanome (Tucker et Goldstein, 2003), trichloréthylène et cancer du rein (Bruning et Bolt, 2000).

La part relative de l'environnement et des facteurs génétiques dans l'apparition des cancers n'est pas simple à déterminer. Des travaux effectués sur des milliers de jumeaux scandinaves ont permis de faire la part de l'environnement et de l'hérédité dans l'apparition de différents types de cancers (Lichtenstein et coll., 2000). Ces observations ont été confirmées dans une étude portant sur des millions d'individus en Suède évaluant le caractère familial de nombreux cancers (Czene et coll., 2002). D'autres travaux effectués sur des conjoints ont aussi amélioré notre connaissance des origines des cancers et notamment la part importante du mode de vie (Heminski et coll., 2001). Une séparation trop tranchée entre mécanismes génétiques et environnementaux semble cependant particulièrement réductrice de nos jours puisque les polymorphismes génétiques pourraient expliquer partiellement la susceptibilité individuelle aux effets toxiques de certains polluants.

Enfin, différentes composantes de l'environnement peuvent interagir entre elles : ainsi dans certains pays, l'apparition de cancers hépatiques est potentialisée par l'infection par le virus de l'hépatite B, la contamination par l'aflatoxine et le profil génétique déterminant le métabolisme de ce composé.

Ainsi, les origines des cancers doivent être examinées selon leur type et leur localisation en tenant compte de l'interaction entre facteurs génétiques et

environnementaux, et pour ces derniers entre les différentes composantes de l'environnement.

L'exposition aux facteurs environnementaux peut se faire par ingestion, inhalation ou par voie transdermique. En ce qui concerne les contaminants chimiques, une bonne connaissance de leur distribution dans l'environnement, des voies de contamination et des propriétés cinétiques et dynamiques dans l'organisme est nécessaire pour définir leur toxicité réelle.

Classification des polluants

On peut classer les polluants physico-chimiques principaux selon leur structure ou selon leur mode d'action probable. Les deux classifications présentent un intérêt.

Dans le classement par nature physique ou structure chimique, on distingue les polluants suivants :
- hydrocarbures aromatiques polycycliques (benzo(a)pyrène) ;
- organochlorés et organobromés (pesticides, dioxines, PCB, polybromés) ;
- solvants ;
- amines aromatiques ;
- organophosphorés (sarin, chlorpyrifos) ;
- nitrosamines ;
- fibres (amiante) ;
- métaux lourds ;
- autres (toxines comme l'aflatoxine) ;
- mélanges : tabac, particules fines, goudrons ;
- rayonnements ionisants ;
- rayonnements non ionisants.

Dans le classement par mode d'action principal, on distingue traditionnellement les agents génotoxiques des composés non génotoxiques. Cette distinction est inspirée des premiers modèles de cancérogenèse comprenant des agents initiateurs (génotoxiques) et des agents promoteurs (non génotoxiques).

Les génotoxiques (directs ou après métabolisme) sont : les agents physiques, le benzo(a)pyrène, l'aflatoxine, les fibres d'amiante.

Les non génotoxiques sont les suivants :
- polluants agissant par une signalisation cellulaire propre : dioxines (récepteur AhR *aryl hydrocarbon receptor*) ;
- polluants de type pesticides (récepteur PXR *pregnane X receptor*) ;
- polluants de type perturbateurs endocriniens : activation ou inhibition de signalisation ;

• polluants de type perturbateurs cellulaires : œstrogéno-mimétiques, pesticides organochlorés ;
• polluants de type perturbateurs enzymatiques : organophosphorés ;
• polluants provoquant un stress cellulaires : stress oxydant (amiante, métaux, dioxines…) ; inflammation (dépôt particules, fibres).

Des travaux récents relativisent la séparation entre génotoxiques et non génotoxiques. De nombreux composés qui ne sont pas génotoxiques, provoquent un stress oxydant pouvant altérer l'ADN et provoquer par ce biais une génotoxicité indirecte (dioxine). D'autres composés exercent eux-mêmes une action non génotoxique, mais leurs métabolites sont capables de former des adduits à l'ADN (benzo(a)pyrène). Le protocole classique de cancérogenèse chimique chez le rongeur (initiateur *versus* promoteur) peut paraître schématique dans ces conditions. De plus, l'étude des altérations géniques dans les tumeurs humaines montre une succession d'altérations conduisant à l'apparition de cancers. Enfin, outre leurs effets sur l'initiation et la promotion tumorale, les polluants pourraient induire la progression tumorale et éventuellement favoriser la dissémination cancéreuse et les métastases. Ce dernier aspect est malheureusement peu étudié en raison de l'absence de modèles expérimentaux pertinents.

Les modèles d'étude de la toxicité des polluants sont nombreux. Nous disposons de nombreux tests *in vitro*, *ex vivo* et chez l'animal. Ces tests sont bien caractérisés pour les composés génotoxiques même si la valeur des tests est parfois controversée. Pour les composés non génotoxiques, l'étude de leurs mécanismes d'action est moins bien structurée et dépend des expertises de chaque laboratoire, de la disponibilité et la pertinence des modèles animaux et des modèles cellulaires. Certains modèles animaux peuvent difficilement être transposés à l'homme pour des raisons très diverses : il s'agit parfois de la spécificité d'espèce de la cible toxique, de différences d'affinité entre un récepteur animal et le récepteur humain pour un composé donné, de différences de métabolisme et de toxicocinétique... Une bonne connaissance du mécanisme d'action permet de mieux juger de la pertinence du modèle utilisé.

Il faut souligner que les mécanismes d'action des composés purement génotoxiques ou non génotoxiques sont distincts et il est hasardeux de transposer ce qui est connu pour une catégorie à l'autre. Ceci est particulièrement important en ce qui concerne les modèles mathématiques de prédiction de toxicité à faible dose. Ces modèles sont souvent fondés sur la linéarité de la toxicité en fonction de la dose pour les composés génotoxiques, mais ceci est très discuté pour les autres composés.

Pour mieux comprendre le mécanisme d'action de certains xénobiotiques, il est nécessaire de tenir compte des voies de métabolisme et de détoxication qui, paradoxalement, peuvent conduire à l'apparition de métabolites intermédiaires particulièrement toxiques.

Métabolisme des xénobiotiques : équilibre entre toxicité et détoxication

Les organismes peuvent être fréquemment exposés à une grande diversité de molécules chimiques (contaminants de l'environnement et de l'alimentation, médicaments…). Ces molécules de petite taille sont le plus souvent trop hydrophobes et de ce fait doivent d'abord être métabolisées avant d'être éliminées par les voies biliaire et urinaire. Pour augmenter l'hydrophilie des molécules exogènes, les organismes ont développé des systèmes de détoxication diversifiés et performants. Trois phases sont habituellement nécessaires.

La phase I est constituée d'enzymes qui créent un groupement fonctionnel (-OH, -COOH, -NH2, -SH) sur le xénobiotique. Le principal système enzymatique est représenté par les cytochromes P450 (CYP) mais d'autres enzymes peuvent également intervenir, notamment les flavines mono-oxygénases, les alcool déshydrogénases, les estérases, les monoamine oxydases…). Les CYP forment une superfamille d'hémoprotéines divisées en familles, sous-familles et isoformes qui assurent la prise en charge de nombreuses molécules exogènes et endogènes. La nomenclature repose sur les homologies de la séquence en acides aminés. Chez l'homme, 18 familles (1, 2, 3…), 32 sous-familles (A, B, C, D…) et 50 gènes fonctionnels (1, 2…) ont été identifiés[1]. Cependant, seules les trois premières familles sont impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques. Si la distribution tissulaire des CYP est relativement ubiquiste, les quantités sont très variables. Le foie exprime les taux les plus élevés et possède la plus grande diversité. Des cellules d'autres tissus cibles (intestin, poumon, rein) expriment également des quantités abondantes de certains CYPs. Cependant, quel que soit le tissu et en premier lieu le foie, les quantités des CYPs, et en particulier les CYPs 1A2 et 2B6 peuvent grandement varier d'un individu à l'autre. Elles sont modulées par des facteurs génétiques, physiopathologiques et environnementaux. Certains CYPs sont absents chez une fraction des individus (CYP 2D6, 3A5). Cette absence est d'origine génétique. Les activités dépendantes des CYPs peuvent également être modulées en fonction de différents facteurs (âge, sexe, jeûne...). Une forte inhibition de nombreux CYPs peut être observée au cours d'une inflammation ou d'une infection. Elle est due à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires.

La plupart des isoformes peuvent être inhibées ou induites par des composés chimiques. Il existe de nombreux xénobiotiques inhibiteurs ou inducteurs de CYPs. Parmi les inhibiteurs, on trouve la β-naphtoflavone et le dithiocarbamate et parmi les inducteurs l'alcool, les dioxines et le benzo(a)pyrène

1. http://drnelson.utmem.edu/cytochromeP450.html

composant de la fumée de tabac. Même peu ou pas exprimés les CYPs 1A1 et 1B1 sont inductibles dans le foie. Des isoformes de la famille 4 sont également inductibles par des molécules exogènes (fibrates, phtalates). On estime que 6-8 CYPs sont impliqués dans le métabolisme de la plupart des cancérogènes (CYP 1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2E1, 3A4).

Les CYPs des cellules eucaryotes sont principalement localisés dans la membrane du réticulum endoplasmique mais il en existe également dans la membrane interne des mitochondries. Un CYP peut métaboliser de nombreux substrats et un substrat peut être métabolisé par plusieurs CYPs.

Le niveau d'expression des CYPs est dépendant de cascades de régulation qui font généralement intervenir des récepteurs nucléaires également appelés « *xenosensors* », notamment l'*aryl hydrocarbon receptor* (AhR), le *pregnane X receptor* (PXR) et le *constitutive androstane receptor* (CAR) qui sont activés par de nombreux contaminants de l'environnement reconnus comme cancérogènes ou potentiellement cancérogènes chez l'homme. Alors que AhR est impliqué dans la régulation des CYP de la famille 1, PXR et CAR le sont dans celle des familles 2 et 3. Des récepteurs de molécules endogènes peuvent également être impliqués. Ainsi l'activation du récepteur aux glucocorticoïdes augmente l'expression des récepteurs CAR et PXR et toute altération de son activité se traduit par une baisse de l'expression de ces deux récepteurs (Coumoul et coll., 2002 ; Duret et coll., 2006). Le récepteur à l'œstradiol (ERα) est également important car les pesticides organochlorés inhibent le CYP1A1 via ce récepteur (Coumoul et coll., 2001).

La phase II est caractérisée par la conjugaison d'un ligand endogène sur le composé chimique, généralement après la phase I. Elle regroupe 7 systèmes enzymatiques : les UDP-glucuronosyl-transférases, les sulfotransférases, les glutathion transférases, les N-acétyl-transférases, les méthyl transférases, les acyl CoA transférases qui catalysent le transfert respectivement de l'acide glucuronique, de SO3-, du glutathion, d'un acétyl, d'un méthyl et d'un acide aminé. Quant aux époxydes hydrolases, elles transforment les époxydes en métabolites stables par transfert d'une molécule d'eau. Les UDP-glucuronosyl-transférases et les glutathion transférases sont impliquées dans la conjugaison de nombreux intermédiaires toxiques résultant de l'activation, ou plus précisément l'addition d'une fonction réactive, de polluants environnementaux par les CYPs (King et coll., 2000 ; Hayes et coll., 2005).

La phase III correspond à l'étape d'excrétion des xénobiotiques ou de leurs métabolites. Elles est assurée par des protéines de transport ATP-dépendantes, en particulier la P-glycoprotéine (ABCB1) codée par le *multi drug resistance* 1 (MDR1) gène, les *multi drug resistance protein* 2 et 3 (MRP2/BCC2 et MRP3/ABCC3) et la *breast cancer resistance protein* (BCRP/ABCG2). Comme les cytochromes P450, la plupart des enzymes de phase II et les transporteurs membranaires peuvent être régulés par les récepteurs nucléaires AhR, PXR et/ou CAR (Klaassen et Slitt, 2005).

Le métabolisme des xénobiotiques peut conduire à la formation de métabolites électrophiles (benzo(a)pyrène, chlorure de vinyle…) ou de radicaux libres (CCl4,…) qui peuvent se fixer sur des protéines, des lipides et des acides nucléiques et ainsi les modifier, ce qui peut avoir pour conséquence l'apparition de lésions cellulaires ou génétiques. Leur métabolisme peut aussi entraîner la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). En effet, la réduction de l'O_2 en eau par les CYPs lors de la réaction d'oxygénation de leur substrat peut être incomplète et provoquer la formation d'anions peroxydes, de peroxydes d'hydrogène et de radicaux hydroxyles. Ces réactions abortives sont fréquentes avec les CYP 1A1 et 2E1 qui sont responsables de l'activation de nombreux cancérogènes. L'excès d'ERO entraîne également des altérations de protéines, lipides et d'acides nucléiques avec pour conséquence la survenue de lésions cellulaires ou génétiques. Il existe en outre des possibilités de formation de métabolites réactifs à partir de conjugués de quelques composés (N-hydroxy-2-naphtylamine à partir du glucuronide du 2-aminonaphtalène…) et d'autres enzymes de phase I (formation d'acroléine à partir d'alcool allylique par l'alcool déshydrogènase).

Tous les cancérogènes ne nécessitent cependant pas une métabolisation préalable. Certains sont directement génotoxiques (agents alkylants), d'autres exercent leurs effets par des mécanismes épigénétiques (dioxines, phtalates).

Les lésions de l'ADN induites par des génotoxiques incluent des modifications covalentes de la double hélice et des structures anormales non covalentes. Les premières comprennent les alkylations, les adduits interbrins (*interstrand cross link*, ICL) et les cassures simple et double brin (*single strand break*, SSB et *double strand break*, DSB) tandis que les secondes regroupent les fourches de réplication arrêtées et les mésappariements (Hoeijmakers, 2001).

Les contaminants de l'environnement peuvent former différents types de lésions sur les bases de l'ADN directement ou après biotransformation. Celles-ci sont principalement des adduits résultant d'une réaction avec des sites nucléophiles, en particulier ceux présents en N7 de l'adénine et O6 de la guanine. Les époxydes des hydrocarbures aromatiques polycycliques forment des adduits volumineux. Les produits chimiques peuvent également produire d'autres lésions telles que les SSB et les DSB et les sites abasiques. Certains génotoxiques induisent des lésions types, mais ils peuvent également former d'autres lésions et celles-ci peuvent se transformer ; par exemple une dépurination (sites abasiques) peut s'oxyder spontanément et résulter en une cassure simple brin.

Les produits chimiques peuvent induire des lésions génotoxiques par l'intermédiaire du stress oxydant qu'ils génèrent. Certaines espèces réactives de l'oxygène formées sont particulièrement réactives ; c'est le cas du radical hydroxyle °OH qui est responsable de la plupart des lésions génotoxiques produites par un stress oxydant. Il peut causer plus de cent types de lésions : des oxydations de bases et de sucres, des fixations de protéines sur l'ADN (*cross links*) ainsi que des SSB et des DSB (Cadet et coll., 1997).

Les ERO peuvent également être produits par les radiations UV et les radiations ionisantes, les voies de signalisation, le métabolisme respiratoire de la mitochondrie ou encore l'inflammation. Les ERO seraient responsables d'environ 2×10^4 lésions par cellule et par jour chez l'homme (Ames et Shigenaga, 1992).

Des espèces réactives de l'azote sont également responsables de liaisons génotoxiques. L'acide nitrique °NO, produit notamment lors de l'inflammation, forme par sa liaison avec $O_2^{\cdot -}$ le radical peroxynitrite $ONOO^{\cdot -}$ qui est presque aussi toxique que le radical °OH. Il pourrait réagir avec des produits chimiques et les rendre plus réactifs (Yoshie et Ohshima, 1997).

Les radiations UV peuvent réagir directement avec l'ADN et former des produits spécifiques qui sont des dimères de cyclobutane pyrimidine et les 6-4 pyrimidone photoproduits. Les radiations ionisantes peuvent également directement interagir avec l'ADN et provoquer la formation de sites abasiques, des SSB et des DSB.

Les différences individuelles dans les capacités de biotransformation d'une part et dans les capacités de protection ou de défenses d'autre part expliquent les différences de susceptibilité des individus aux agressions d'origine chimique ou physique.

Réparation de l'ADN

L'intégrité du matériel génétique présent dans toute cellule vivante est continuellement remise en cause par une variété d'agents génotoxiques d'origine exogène (rayonnements solaires ou ionisants, fumée de cigarette, produits chimiques, médicaments…) ou endogène (espèces activées de l'oxygène, radicaux libres…). Un ensemble de mécanismes complexes de réparation permet à la cellule de détecter et d'éliminer les lésions délétères induites par ces agents sur l'ADN afin de sauvegarder l'intégrité de son génome et d'assurer sa survie (Hoeijmakers, 2001 ; Friedberg, 2003).

Ces mécanismes sont classiquement regroupés en 4 grands systèmes au sein des cellules eucaryotes : la réparation par excision de bases (*base excision repair*, BER) ou de nucléotides (*nucleotide excision repair*, NER), la réparation des mésappariements (*mismatch repair*, MMR) et la réparation des cassures double brin (*double strand break repair*, DSBR). La NER intervient essentiellement dans la réparation des lésions produites par des agents exogènes (UV, hydrocarbures aromatiques polycycliques…), la BER principalement dans la réparation des lésions produites lors du métabolisme cellulaire ou suite aux rayonnements ionisants, et le MMR dans les erreurs produites lors de la réplication normale de l'ADN. Chacun de ces systèmes fait intervenir des enzymes différentes. Schématiquement, le principe des 3 premiers systèmes (BER, NER et MMR) consiste à exciser le brin d'ADN contenant la lésion,

à combler la brèche par l'insertion de base(s) correcte(s) en utilisant le brin complémentaire comme matrice, et enfin à ligaturer les 2 parties du brin d'ADN. Ces trois mécanismes de réparation sont considérés comme fonctionnant de façon fidèle.

Des dysfonctionnements dans la voie NER se traduisent par des maladies génétiques rares mais graves, telles que le *xeroderma pigmentosum* caractérisée par une hypersensibilité aux UV du soleil. Chez ces malades, le risque de cancer de la peau dans les zones exposées est environ 2 000 fois plus élevé que dans la population générale (Hoeijmakers, 2001). De même, des mutations sur les gènes *MLH1* et *MSH2*, impliqués dans la voie MMR, sont associées à une forme héréditaire de cancer du colon (*Hereditary Non Polyposis Colon Cancer*, HNPCC) (Friedberg, 2003). En revanche, aucune maladie clairement associée à un dysfonctionnement de la voie BER n'est, à l'heure actuelle, connue.

La réparation des cassures double brin, induites principalement par les radiations ionisantes et certaines drogues anti-tumorales, implique deux voies majeures de réparation : la recombinaison homologue (*homologous recombination*, HR), et la suture d'extrémités non-homologues (*non-homologous end-joining*, NHEJ), faisant intervenir différents complexes de protéines. La recombinaison homologue consiste à échanger des régions équivalentes d'ADN entre chromatides sœurs ou entre chromosomes homologues. Ce processus nécessite une région importante d'homologie de séquence entre les brins endommagés et non-endommagés et se traduit par une réparation fidèle. La voie de réparation NHEJ, prépondérante dans les cellules somatiques des mammifères, consiste à aligner et ressouder les extrémités cassées du chromosome avec la plupart du temps perte de matériel génétique.

Il existe là encore des maladies génétiques rares, telles l'ataxie télangiectasie (A-T) (Bott et coll., 2006) ou l'anémie de Fanconi (Kook, 2005), caractérisées par une hypersensibilité aux radiations ionisantes et une forte prédisposition au cancer. Les enfants atteints d'A-T ont un risque très élevé de développer un cancer (le plus souvent une hémopathie lymphoïde), qui résulterait d'un défaut de reconnaissance et/ou de signalisation des altérations de l'ADN, et donc de leur réparation. Les enzymes déficientes responsables de ces maladies appartiennent à des complexes protéiques impliqués dans la réparation HR.

Mode d'action des composés non génotoxiques : signalisation cellulaire

Les polluants non génotoxiques activent différentes catégories de récepteurs que l'on peut classer en deux grands types : les récepteurs des xénobiotiques au sens strict (récepteur AhR de la dioxine et des hydrocarbures aromatiques polycyliques, récepteur PXR capable de lier des médicaments et des

pesticides, le récepteur CAR (dont le rôle concernant les polluants de l'environnement reste à établir) et les récepteurs de composés endogènes, comme les récepteurs hormonaux, qui sont néanmoins susceptibles d'être modulés par des polluants (par exemple pesticides organochlorés et récepteur de l'œstradiol). Ces récepteurs du premier groupe ont pour fonction principale l'adaptation de l'organisme à l'afflux de xénobiotiques puisqu'ils sont responsables de l'induction des systèmes enzymatiques d'élimination des xénobiotiques. Pour le deuxième ensemble de récepteurs pertinents en terme d'environnement une « activation illégitime » de ces récepteurs par des facteurs environnementaux conduit à une perturbation endocrinienne ou métabolique. Le schéma suivant illustre ce propos (figure 1.1).

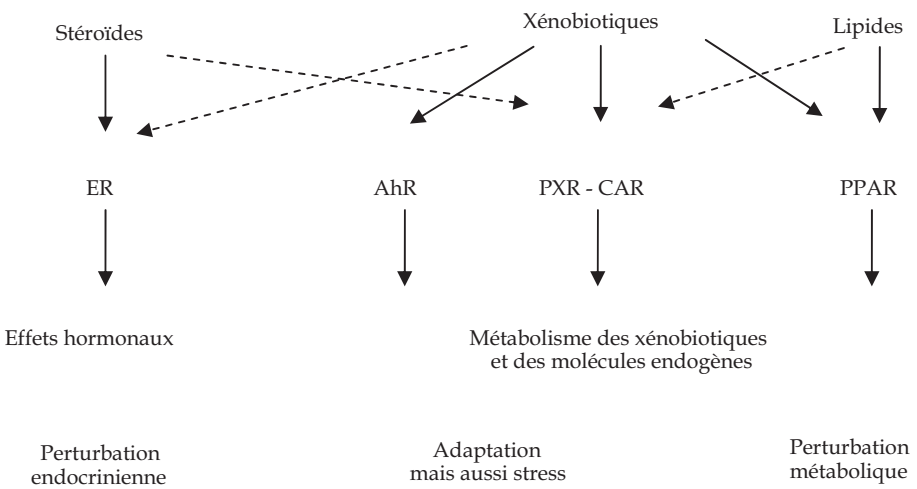


Figure 1.1 : Différents types de récepteurs de xénobiotiques

ER : récepteur à l'œstradiol ; AhR : *Acyl Hydrocarbon Receptor* ; PXR : *Pregnane X Receptor* ; CAR : *Constitutive Androstane Receptor* ; PPAR : *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*

Il est intéressant de noter que la toxicité provient à la fois de l'interaction d'un polluant avec son récepteur « légitime » (par exemple dioxine et récepteur AhR), et de l'interaction de ces polluants avec des récepteurs de composés endogènes. Notons que cette classification des récepteurs est trop schématique dans la mesure où les récepteurs des xénobiotiques sont également capables de lier des composés endogènes (par exemple récepteur PXR et acides biliaires). Enfin, la notion d'affinité des récepteurs nucléaires est à prendre en compte : le récepteur de l'œstradiol a une affinité 1 000 fois plus forte pour l'hormone naturelle que pour les pesticides organochlorés. En général, les xénobiotiques ont des affinités modérées pour leurs récepteurs (de l'ordre du µM), ce qui impose de vérifier la pertinence des observations

obtenues ; seule la dioxine présente une forte affinité (nM) pour son récepteur, le AhR.

Nouvelles cibles cellulaires des polluants de l'environnement

Au cours de ces dernières années, de nouvelles cibles cellulaires des polluants de l'environnement ont été identifiées. Nous discuterons plus en détail dans le chapitre 2, (en prenant des exemples précis) des effets des xénobiotiques sur la prolifération et la migration cellulaires. Plusieurs travaux récents ont montré que la perturbation des jonctions cellulaires pouvaient potentialiser les effets cancérogènes des polluants.

En effet, les xénobiotiques perturbent la morphologie cellulaire, notamment au niveau des jonctions communicantes. Ce sont des structures organisées de la membrane cellulaire constituées de protéines dites « connexines ». Elles permettent le passage de petites molécules d'une cellule à l'autre et maintiennent l'assemblage des cellules entre elles. L'idée émerge actuellement selon laquelle une dislocation de ces jonctions pourrait être associée au processus de cancérogenèse (Yamasaki et coll., 1999). On observe une perturbation de ces structures dans les lignées de cancer du sein par rapport aux cellules normales (Saunders et coll., 2001). Les pesticides altèrent la structure des jonctions communicantes dans les cellules épithéliales normales de sein en culture (Kang et coll., 1996). Les ligands AhR (dioxines, PCB) font de même dans divers types cellulaires et pourraient ainsi induire ou favoriser des cancers (Bager et coll., 1997 ; Legare et coll., 2000).

Mécanismes épigénétiques

L'épigenèse est un mécanisme de modification du génome sans modification de la séquence ADN, basé sur une modification de la méthylation de l'ADN et de l'acétylation des histones de la chromatine. Ces modifications perdurent sur plusieurs générations et peuvent donc provoquer un changement de phénotype sous l'influence de l'environnement.

Le tabagisme actif ou passif est impliqué dans les cancers « mucineux » de l'ovaire (Modugno et coll., 2002). Il est à noter que ce type de cancer de l'ovaire se caractérise notamment par l'expression du gène *MUC2*, or une modification épigénétique du promoteur de *MUC2* a été observée dans ces cancers (Vincent et coll., 2007). La carence en folates est associée aux cancers de l'ovaire de tous types (Larsson et coll., 2004 ; Navarro Silvera et coll., 2006). Un des mécanismes évoqué est l'implication de la méthylène

tétrahydrofolate réductase dans les mécansimes de méthylation de l'ADN en relation avec la fonction du suppresseur de tumeur *BRCA1* (*Breast Cancer associated (gene)* 1) (Jakubowska et coll., 2007). Il faut observer que la N-glycine méthyl transférase aussi nommée « protéine de liaison des folates » est capable de lier les hydrocarbures aromatiques comme le benzo-a-pyrène, ce qui ouvre des possibilités de perturbation spécifique des mécanismes épigénétiques par ces composés (Bresnick, 1997).

De nouvelles études explorent l'impact des perturbateurs hormonaux (dont les œstrogènes de synthèse (DES), xénoœstrogènes et phytoœstrogènes) au niveau de cette épigenèse (Mielnicki et coll., 2001). Ces modifications stables sont susceptibles de provoquer des effets pathologiques dans la descendance non exposée d'individus ayant été exposés même en dehors d'une grossesse (Anway et coll., 2005). En outre, ces modifications semblent pouvoir s'étendre au niveau des tissus sains entourant les tumeurs (Yan et coll., 2006). La littérature décrit des modifications de la méthylation des gènes *MUC2*, *ATM*, *Hox*A5, p21WAF, *gelsoline*, *BRCA1*, *BRCA2*, *E-cadherine*, récepteur rétinoique, *WIF-1*, notamment au niveau de leurs promoteurs. Tous ces gènes sont impliqués dans le contrôle du phénotype et de la prolifération (Yang et coll., 2001 ; Sarrio et coll., 2003 ; Lehmann et coll., 2004 ; Leu et coll., 2004 ; Staalesen et coll., 2004 ; Vo et coll., 2004 ; Ai et coll., 2006 ; Birgisdottir et coll., 2006 ; Novak et coll., 2006 ; Vincent et coll., 2007). Un tel mécanisme impliquant les hydrocarbures polyaromatiques a été proposé (Jeffy et coll., 2002). Toutefois, la description des paramètres biologiques observés évoque beaucoup plus la génotoxicité, le dommage oxydatif et les effets anti-œstrogènes de ces ligands du AhR qu'un réel mécanisme épigénétique impliquant des modifications stables de la chromatine. Il n'en est pas de même du diéthylstilbestrol (DES) qui est considéré à ce jour comme l'exemple même d'un perturbateur épigénétique de la méthylation de la chromatine des cellules germinales dans le cancer du sein (Li et coll., 2003).

Des travaux plus récents du groupe de Skinner portant sur la vinclozoline ont mis en évidence des effets toxiques épigénétiques transmissibles sur plusieurs générations chez la souris (Anway et coll, 2005). Il est évident que ces observations qui doivent encore être confirmées dans d'autres systèmes expérimentaux ouvrent un champ de recherche nouveau qui est actuellement en plein essor.

Mécanismes de toxicité communs : stress oxydant et inflammation

Le stress oxydant est impliqué dans un grand nombre de mécanismes physiopathologiques (Morel et Barouki, 1999). De très nombreux travaux ont permis de corréler la cancérogenèse et le stress oxydant (Schumacker, 2006).

Les cellules cancéreuses ont un niveau basal d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) supérieur à celui des cellules normales. Dans un travail récent, Trachoutham et coll. (2006) ont montré que l'introduction d'un oncogène dans une lignée cellulaire entraînait une élévation des ERO et s'accompagnait de la transformation maligne de cette cellule. Il est peu probable que l'élévation des ERO soit l'intermédiaire nécessaire à la transformation maligne de la cellule suite à l'introduction de l'oncogène, mais le stress oxydant peut potentialiser les effets de l'oncogène par son action sur la prolifération cellulaire et la génotoxicité. Certains auteurs suggèrent que l'état pro-oxydant de la cellule cancéreuse peut être exploité d'un point de vue thérapeutique puisqu'une aggravation du stress oxydant dans ces cellules peut conduitre à la mort cellulaire. En effet, selon les systèmes expérimentaux et sans doute selon le taux d'ERO, le stress oxydant peut favoriser soit la croissance soit la mort cellulaire. Plusieurs facteurs décrits récemment viennent conforter l'implication du stress oxydant en cancérogenèse : le rôle des anomalies mitochondriales qui provoquent un stress oxydant (Wallace, 2005), le rôle de l'inflammation et du micro-environnement tumoral qui s'accompagne également d'un stress oxydant.

Parallèlement à ces travaux sur le cancer et le stress oxydant, la recherche de mécanismes de toxicité des polluants a également mis en première ligne le stress oxydant. La relation entre polluants et stress oxydant a été mise en évidence dans des systèmes cellulaires où l'augmentation des ERO a été suivie après addition de polluants. Cette relation a été vérifiée *in vivo* grâce à des biomarqueurs comme la 8-oxo-guanine (Shertzer et coll., 1998 ; Senft et coll., 2002). L'augmentation des ERO après exposition aux polluants peut être soit directe comme dans le cas des métaux, soit indirecte comme pour un certain nombre de polluants organiques. Ces derniers sont de bons inducteurs des cytochromes P450 dont la fonction principale est le métabolisme des xénobiotiques visant à les éliminer. Or, ces enzymes qui sont des mono-oxygénases sont susceptibles de libérer des ERO et sont en partie responsables de la part du stress oxydant provenant du réticulum endoplasmique (Barouki et Morel, 2001 ; Marchand et coll., 2004). Ainsi, certains polluants provoquent un stress oxydant par l'intermédiaire de l'induction des cytochromes P450.

La littérature foisonnante sur le sujet permet de conclure que le stress oxydant est un effet secondaire fréquent de l'exposition à des polluants. Plusieurs polluants entraînent également l'induction de cytokines et une situation inflammatoire qui peut être liée au stress oxydant (Lecureur et coll., 2005 ; Pande et coll., 2005). Néanmoins, il est difficile à ce stade de définir la part du stress oxydant dans les effets toxiques des polluants, notamment la cancérogénicité. Dans ce cadre, l'utilisation d'anti-oxydants pourrait aider à définir le rôle de l'élévation des ERO. Or, l'utilisation pharmacologique à long terme des anti-oxydants *in vivo* a été décevante jusqu'à présent malgré leur efficacité dans des expériences bien ciblées et à court

terme *in vitro*. La mise au point de nouveaux protocoles expérimentaux et cliniques semble nécessaire pour éclaircir l'implication réelle du stress oxydant dans la cancérogénicité des polluants.

Susceptibilité génétique

Au cours des 20 dernières années, de nombreuses études ont mis en évidence le rôle de facteurs génétiques dans la survenue de cancers (Balmain et coll., 2003). Les premières études se sont tournées vers l'identification de mutations rares à forte pénétrance, dans des familles présentant une fréquence très élevée de sujets atteints de cancers. Le rôle des mutations sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans les cancers de l'ovaire ou du sein chez la femme avant la ménopause illustre bien ce champ de recherche. On considère néanmoins que la part attribuable à ces mutations dans les cancers familiaux n'excède pas 20 % (Houlston et Peto, 2004). Bien que de nouvelles mutations à forte pénétrance puissent être découvertes pour expliquer la part restante, d'autres modèles considèrent cependant comme plus probable l'existence de mécanismes polygéniques, mettant en jeu de nombreux allèles, conférant chacun un risque faible de cancer. Cette hypothèse dépasse le seul cadre du cancer du sein et s'applique vraisemblablement à de nombreuses localisations cancéreuses. L'hypothèse polygénique permettrait d'expliquer la grande variabilité du risque de cancer d'un individu à l'autre, dépendant en particulier du nombre d'allèles délétères.

Chacun de nos gènes comporte des variations nucléotidiques (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) pouvant modifier leur efficacité biologique. Une diminution de cette efficacité pourrait donc moduler le risque de cancer associé à une exposition à des agents toxiques. L'étude de leurs effets dans le développement de cancers, et leurs interactions avec l'exposition aux toxiques, représentent une part importante de la recherche actuelle en épidémiologie des cancers. Ces polymorphismes peuvent avoir un impact important au niveau de la population si leur fréquence est élevée. Par exemple, 20 % des cas de cancer peuvent être attribués à un polymorphisme dont l'effet est faible (OR = 1,5) mais dont la prévalence est élevée (50 % de la population). Cette part attribuable est la même que pour un gène conférant un risque élevé (OR = 5) mais dont la prévalence est faible (5 % de la population) (Brennan, 2002).

Les résultats de plusieurs centaines d'études d'association entre des polymorphismes génétiques relativement fréquents dans la population générale et divers cancers ont été publiés durant les 10 dernières années. En dépit de cet effort considérable, le bilan des connaissances acquises est assez décevant ; à quelques exceptions près, les associations positives mises en évidence n'ont généralement pas été confirmées. La taille relativement faible des populations

étudiées (généralement quelques centaines de cas) et de ce fait la puissance statistique insuffisante pour mettre en évidence des effets modestes (ORs attendus inférieurs à 1,5), pourrait en partie expliquer la discordance des résultats. Parmi les exceptions, on peut cependant citer l'exemple de l'augmentation du risque de cancer de la vessie associé au génotype NAT2-acétyleur lent retrouvée dans la majorité des études cas-témoins réalisées en population générale (Garcia-Closas et coll., 2005, pour revue de la littérature et résultats de méta-analyses).

Interactions gènes-environnement

La majorité des études d'interactions gènes-environnement réalisées jusqu'à présent sont d'ordre 2 et portent sur des variables dichotomiques (présence/absence du facteur). Quelques gènes, impliqués dans le métabolisme des cancérogènes ou la réparation de l'ADN, pourraient avoir un effet modificateur sur le risque de cancer associé à des expositions environnementales ou professionnelles (Kelada et coll., 2004, pour revue). Bien que biologiquement plausibles, ces résultats nécessitent d'être confirmés. En effet, la puissance statistique des études n'était généralement pas suffisante pour détecter de telles interactions. En considérant par exemple un OR associé au facteur environnemental de 3 et un OR associé au facteur génétique de 1,5, la puissance d'une étude comportant 500 cas et 500 témoins est d'environ 60 % pour détecter un OR d'interaction de 2 et seulement de 29 % pour un OR d'interaction de 1,5. Ces chiffres sont respectivement de 43 % et 19 % pour les études portant sur 300 cas et 300 témoins (estimations réalisées en utilisant un programme développé par le *National Cancer Institute*, Bethesda, Maryland). De larges effectifs peuvent être obtenus en regroupant les données individuelles ou publiées des différentes études. Dans l'exemple sur le cancer de la vessie, l'interaction entre *NAT2* et le tabac a pu être étudiée en combinant les données individuelles de 6 études (1 530 cas et 731 témoins) (Vineis et coll., 2001) et les données publiées de 22 études (environ 4 300 cas) (Garcia-Closas et coll., 2005). Ces deux analyses mettent en évidence une augmentation de risque associée au génotype NAT2-acétylateur lent plus élevée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.

En résumé, plusieurs variants au sein d'un même gène, et plusieurs gènes au sein d'une même voie métabolique, interviennent probablement dans le développement d'un cancer. Une même personne peut ainsi être à risque élevé de cancer pour certains polymorphismes et à faible risque pour d'autres, et il est probable que la population générale comporte un très petit nombre de personnes porteuses de tous les génotypes à risque et une grande proportion de sujets ayant à la fois des génotypes à haut risque et à faible

risque. La somme de leurs effets est cependant difficile à évaluer dans les études actuelles qui n'ont considéré qu'un, voire deux polymorphismes génétiques. Les avancées récentes dans l'identification de nouveaux variants et dans les techniques de génotypage à haut-débit facilitent maintenant l'analyse simultanée de plusieurs centaines de milliers de polymorphismes dans les études épidémiologiques. Cependant, l'étude simultanée de multiples variants, et des interactions complexes gène-gène et gène-environnement, nécessite des tailles d'échantillons considérables, de l'ordre de plusieurs milliers de cas. De telles études, difficilement réalisables par des équipes de recherche individuelles, sont actuellement développées au niveau international ou dans le cadre de consortiums.

Bibliographie

AI L, TAO Q, ZHONG S, FIELDS CR, KIM WJ, et coll. Inactivation of Wnt inhibitory factor-1 (WIF1) expression by epigenetic silencing is a common event in breast cancer. *Carcinogenesis* 2006, **27** : 1341-1348

AMES BN, SHIGENAGA MK. Oxidants are a major contributor to aging. *Ann NY Acad Sci* 1992, **663** : 85-96

ANWAY MD, CUPP AS, UZUMCU M, SKINNER MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005, **308** : 1466-1469

BAGER Y, KATO Y, KENNE K, WARNGARD L. The ability to alter the gap junction protein expression outside GST-P positive foci in liver of rats was associated to the tumour promotion potency of different polychlorinated biphenyls. *Chem Biol Interact* 1997, **103** : 199-212

BALMAIN A, GRAY J, PONDER B. The genetics and genomics of cancer. *Nature Genet* 2003, **33** (Suppl) : 238-244

BAROUKI R, MOREL Y. Repression of cytochrome P450 1A1 gene expression by oxidative stress: mechanisms and biological implications. *Biochem Pharmacol* 2001, **61** : 511-516

BIRGISDOTTIR V, STEFANSSON OA, BODVARSDOTTIR SK, HILMARSDOTTIR H, JONASSON JG, et coll. Epigenetic silencing and deletion of the BRCA1 gene in sporadic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2006, **8** : R38

BOTT L, THUMERELLE C, CUVELLIER JC, DESCHILDRE A, VALLEE L, SARDET A. Ataxia-telangiectasia: a review. *Arch Pediatr* 2006, **13** : 293-298

BRENNAN P. Gene-environment interaction and aetiology of cancer: what does it mean and how can we measure it? *Carcinogenesis* 2002, **23** : 381-387

BRESNICK E. Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)-binding protein and glycine N-methyltransferase (GNMT). *Biochem Biophys Res Commun* 1997, **237** : 758

BRITTON M. The epidemiology of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002, **29** : 18-25

BRUNING T, BOLT HM. Renal toxicity and carcinogenicity of trichloroethylene: key results,mechanisms, and controversies. *Crit Rev Toxicol* 2000, **30** : 253-285

CADET J, BERGER M, DOUKI T, RAVANAT JL. Oxidative damage to DNA : formation, measurement and biological significance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1997, **131** : 1-87

COUMOUL X, DIRY M, ROBILLOT C, BAROUKI R. Differential regulation of cytochrome P450 1A1 and 1B1 by a combination of dioxin and pesticides in the breast tumor cell line MCF-7. *Cancer Res* 2001, **61** : 3942-3948

COUMOUL X, DIRY M, BAROUKI R. PXR-dependent induction of human CYP3A4 gene expression by organochlorine pesticides. *Biochem Pharmacol* 2002, **64** : 1513-1519

CZENE K, LICHTENSTEIN P, HEMMINKI K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer* 2002, **99** : 260-266

DURET OC, DAUJAT-CHAVANIEU M, PASCUSSI JM, PICHARD-GARCIA L, BALAGUER P, et coll. Ketoconazole and miconazole are antagonists of the human glucocorticoid receptor: Consequences on the expression and function of the constitutive androstane receptor and the pregnane X receptor. *Mol Pharmacol* 2006, **70** : 329-339

FRIEDBERG EC. DNA damage and repair. *Nature* 2003, **421** : 436-440

GARCIA-CLOSAS M, MALATS N, SILVERMAN D, DOSEMECI M, KOGEVINAS M, et coll. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005, **366** : 649-659

HAYES JD, FLANAGAN JU, JOWSEY IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005, **45** : 51-88

HEMMINKI K, DONG C, VAITTINEN P. Cancer risks to spouses and offspring in the Family-Cancer Database. *Genet Epidemiol* 2001, **20** : 247-257

HOEIJMAKERS JHJ. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001, **411** : 366-374

HOULSTON RS, PETO J. The search for low-penetrance cancer susceptibility alleles. *Oncogene* 2004, **23** : 6471-6476

JAKUBOWSKA A, GRONWALD J, MENKISZAK J, GORSKI B, HUZARSKI T, et coll. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms modify BRCA1-associated breast and ovarian cancer risks. *Breast Cancer Res Treat* 2007, **104** : 299-308

JEFFY BD, CHIRNOMAS RB, ROMAGNOLO DF. Epigenetics of breast cancer: polycyclic aromatic hydrocarbons as risk factors. *Environ Mol Mutagen* 2002, **39** : 235-244

KANG KS, WILSON MR, HAYASHI T, CHANG CC, TROSKO JE. Inhibition of gap junctional intercellular communication in normal human breast epithelial cells after treatment with pesticides, PCBs, and PBBs, alone or in mixtures. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 192-200

KELADA SN, EASTON DL, WANG SS, ROTHMAN NR, KHOURY MJ. Applications of human genome epidemiology to environmental health. *In* : Human Genome

Epidemiology. KHOURY MJ, LITTLE J, BURKE W (eds). Oxford University Press, 2004 : 145-167

KING CD, RIOS GR, GREEN MD, TEPHLY TR. UDP-glucuronosyltransferases. *Curr Drug Metab* 2000, **1** : 143-161

KLAASSEN CD, SLITT AL. Regulation of hepatic transporters by xenobiotic receptors. *Curr Drug Metab* 2005, **6** : 309-328

KOOK H. Fanconi anemia: current management. *Hematology* 2005, **10** : 108-110

LARSSON SC, GIOVANNUCCI E, WOLK A. Dietary Folate Intake and Incidence of Ovarian Cancer: The Swedish Mammography Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 396-402

LECUREUR V, FERREC EL, N'DIAYE M, VEE ML, GARDYN C, et coll. ERK-dependent induction of TNFalpha expression by the environmental contaminant benzo(a)pyrene in primary human macrophages. *FEBS Lett* 2005, **579** : 1904-1910

LEGARE ME, HANNEMAN WH, BARHOUMI R, BURGHARDT RC, TIFFANY-CASTIGLIONI E. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters hippocampal astroglia-neuronal gap junctional communication. *Neurotoxicology* 2000, **21** : 1109-1116

LEHMANN U, LANGER F, CELIKKAYA G, LUCK HJ, KREIPE H. Epigenetic changes in breast cancer shown by aberrant promoter methylation. *Zentralblatt fur Gynakologie* 2004, **126** : 272-274

LEU YW, YAN PS, FAN M, JIN VX, LIU JC, et coll. Loss of estrogen receptor signaling triggers epigenetic silencing of downstream targets in breast cancer. *Cancer Res* 2004, **64** : 8184-8192

LI S, HURSTING SD, DAVIS BJ, MCLACHLAN JA, BARRETT JC. Environmental exposure, DNA methylation, and gene regulation: lessons from diethylstilbesterol-induced cancers. *Ann N Y Acad Sci* 2003, **983** : 161-169

LICHTENSTEIN P, HOLM NV, VERKASALO PK, ILIADOU A, KAPRIO J, et coll. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000, **343** : 78-85 (commentaires in : *N Engl J Med* 2000, **343** : 1494)

MARCHAND A, BAROUKI R, GARLATTI M. Regulation of NAD(P)H : quinone oxidoreductase 1 gene expression by CYP1A1 activity. *Mol Pharmacol* 2004, **65** : 1029-1037

MIELNICKI LM, ASCH HL, ASCH BB. Genes, chromatin, and breast cancer: an epigenetic tale. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001, **6** : 169-182

MODUGNO F, NESS RB, COTTREAU CM. Cigarette smoking and the risk of mucinous and nonmucinous epithelial ovarian cancer. *Epidemiology* 2002, **13** : 467-471

MOREL Y, BAROUKI R. Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochem J* 1999, **342** : 481-496

NAVARRO SILVERA SA, JAIN M, HOWE GR, MILLER AB, ROHAN TE. Dietary folate consumption and risk of ovarian cancer: a prospective cohort study. *Eur J Cancer Prev* 2006, **15** : 511-515

NOVAK P, JENSEN T, OSHIRO MM, WOZNIAK RJ, NOUZOVA M, et coll. Epigenetic inactivation of the HOXA gene cluster in breast cancer. *Cancer Res* 2006, **66** : 10664-10670

PANDE K, MORAN SM, BRADFIELD CA. Aspects of dioxin toxicity are mediated by interleukin 1-like cytokines. *Mol Pharmacol* 2005, **67** : 1393-1398

POTT P. Chirurgical observations relative to the cataract, polypus of the nose, the cancer of the scrotum, the different kinds of ruptures and the mortification of the toes and feet. London, England, Hawes, Clarke, and Collins, 1775. *National Cancer Institute Monograph* 1963, **10** : 7-13

SARRIO D, MORENO-BUENO G, HARDISSON D, SANCHEZ-ESTEVEZ C, GUO M, et coll. Epigenetic and genetic alterations of APC and CDH1 genes in lobular breast cancer: relationships with abnormal E-cadherin and catenin expression and microsatellite instability. *Int J Cancer* 2003, **106** : 208-215

SAUNDERS MM, SERAJ MJ, LI Z, ZHOU Z, WINTER CR, et coll. Breast cancer metastatic potential correlates with a breakdown in homospecific and heterospecific gap junctional intercellular communication. *Cancer Res* 2001, **61** : 1765-1767

SCHUMACKER PT. Reactive oxygen species in cancer cells : live by the sword, die by the sword. *Cancer Cell* 2006, **10** : 175-176

SENFT AP, DALTON TP, NEBERT DW, GENTER MB, PUGA A, et coll. Mitochondrial reactive oxygen production is dependent on the aromatic hydrocarbon receptor. *Free Radic Biol Med* 2002, **33** : 1268-1278

SHERTZER HG, NEBERT DW, PUGA A, ARY M, SONNTAG D, et coll. Dioxin causes a sustained oxidative stress response in the mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 1998, **253** : 44-48

STAALESEN V, LEIRVAAG B, LILLEHAUG JR, LONNING PE. Genetic and epigenetic changes in p21 and p21B do not correlate with resistance to doxorubicin or mitomycin and 5-fluorouracil in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004, **10** : 3438-3443

TRACHOOTHAM D, ZHOU Y, ZHANG H, DEMIZU Y, CHEN Z, et coll. Selective killing of oncogenically transformed cells through a ROS-mediated mechanism by beta-phenylethyl isothiocyanate. *Cancer Cell* 2006, **10** : 241-252

TUCKER MA, GOLDSTEIN AM. Melanoma etiology: where are we? *Oncogene* 2003, **22** : 3042-3052

VINCENT A, PERRAIS M, DESSEYN JL, AUBERT JP, PIGNY P, et coll. Epigenetic regulation (DNA methylation, histone modifications) of the 11p15 mucin genes (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6) in epithelial cancer cells. *Oncogene* 2007, **26** : 6566-6576. Epub 2007 Apr 30

VINEIS P, MARINELLI D, AUTRUP H, BROCKMOLLER J, CASCORBI I, et coll. Current smoking, occupation, N-acetyltransferase-2 and bladder cancer: a pooled analysis of genotype-based studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 1249-1252

VO QN, KIM WJ, CVITANOVIC L, BOUDREAU DA, GINZINGER DG, et coll. The ATM gene is a target for epigenetic silencing in locally advanced breast cancer. *Oncogene* 2004, **23** : 9432-9437

WALLACE DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer : a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet* 2005, **39** : 359-407

YAMASAKI H, OMORI Y, ZAIDAN-DAGLI ML, MIRONOV N, MESNIL M, et coll. Genetic and epigenetic changes of intercellular communication genes during multistage carcinogenesis. *Cancer Detec Prev* 1999, **23** : 273-279

YAN PS, VENKATARAMU C, IBRAHIM A, LIU JC, SHEN RZ, et coll. Mapping geographic zones of cancer risk with epigenetic biomarkers in normal breast tissue. *Clin Cancer Res* 2006, **12** : 6626-6636

YANG Q, MORI I, SHAN L, NAKAMURA M, NAKAMURA Y, et coll. Biallelic inactivation of retinoic acid receptor beta2 gene by epigenetic change in breast cancer. *Am J Pathol* 2001, **158** : 299-303

YOSHIE Y, OHSHIMA H. Synergistic induction of DNA strand breakage by cigarette tar and nitric oxide. *Carcinogenesis* 1997, **18** : 1359-1363

2

Analyse de la toxicité de quelques polluants

Dans ce chapitre, nous passerons en revue quelques exemples d'agents chimiques et physiques qui ont fait l'objet d'études approfondies en toxicologie. Ces exemples illustrent les différents mécanismes d'action exposés précédemment.

Benzène

La toxicité du benzène sur le système hématopoïétique chez l'homme comme dans des modèles animaux est à présent reconnue. Ce polluant est aussi responsable de l'apparition de leucémies, en particulier des leucémies myéloïdes chroniques (LMC). Il est considéré comme cancérogène pour l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ ou IARC en anglais, IARC, 1974). Malgré de nombreux travaux et des progrès récents, les mécanismes des effets leucémogènes chez l'homme demeurent controversés. En effet, selon un schéma classique pour des polluants organiques, la première hypothèse concernant cet hydrocarbure était que son métabolisme pourrait conduire à des composés réactifs susceptibles de réagir avec l'ADN, entraîner ainsi des mutations et l'apparition de clones cellulaires cancéreux. Cette hypothèse a été contestée principalement en raison de la faible génotoxicité du benzène et de ses métabolites dans des tests *in vitro* (Bird et coll., 2005). Pour analyser ce mécanisme, nous partirons de données acquises et tenterons de proposer un modèle cohérent.

Cibles cellulaires du benzène

Plusieurs arguments montrent que les cellules progénitrices de la moëlle osseuse sont les cibles privilégiées du benzène et expliquent sa toxicité hématologique (Smith, 1996). En effet, la plupart des lignées sanguines sont touchées, ce qui suggère un effet en amont sur des cellules progénitrices.

D'autre part, des études chez l'homme et chez l'animal montrent que le nombre de ces cellules et leurs fonctions sont diminuées et atteintes par le polluant. Enfin, même si les LMC sont les cancers hématologiques les plus souvent retrouvés, d'autres cancers sanguins ont été rapportés chez les personnes exposées.

Rôle du métabolisme

Le benzène est métabolisé d'abord par le cytochrome P4502E1 (ou CYP2E1) hépatique et sans doute d'autres enzymes hépatiques. Ces premières étapes conduisent à l'apparition d'oxyde de benzène, de 1,4 hydroquinone et de catéchol (Vaughan et coll., 2005). Ces composés peuvent subir d'autres étapes métaboliques dans le foie grâce notamment aux enzymes de phase 2 ce qui pourrait les détoxiquer. Ils peuvent sortir de l'hépatocyte périportal et atteindre la moëlle osseuse. Dans le compartiment myéloïde, la myélopéroxydase (MPO) transforme l'hydroquinone en benzoquinones. Ces composés ont des effets propres, mais peuvent aussi entrer dans un cycle d'oxydo-réduction conduisant à l'apparition d'un stress oxydant, sauf s'ils sont détoxiqués *in situ* par les NADPH-quinone-oxydoréductases. Il faut souligner que le benzène est un ligand du récepteur AhR, ce récepteur étant particulièrement abondant dans les cellules progénitrices et nécessaire chez la souris à l'expression de la toxicité du benzène (Yoon et coll., 2002). Par ailleurs, le système hématopoïétique contient des activités enzymatiques susceptibles d'inverser les effets des enzymes de phase 2 comme des sulfotransférases. L'importance du métabolisme du benzène dans sa toxicité a été soulignée par les effets toxiques de certains métabolites (voir ci-dessous), et par l'étude des polymorphismes génétiques de certaines enzymes impliquées dans le métabolisme du benzène (Lan et coll., 2004). En effet, des polymorphismes du gène *NQO1* semblent accroître la toxicité et la cancérogénicité du benzène (études chez l'homme et dans des modèles animaux) (Iskander et Jaiswal, 2005). De plus, des polymorphismes inactivateurs de la MPO semblent jouer un rôle protecteur. Comme souvent, il est nécessaire de confirmer ces observations dans plusieurs études indépendantes avant de tirer des conclusions fermes, mais elles consolident l'implication du métabolisme dans la toxicité hématologique et la cancérogénicité du benzène.

Effets génotoxiques

Cette première hypothèse a dû être réexaminée étant donnée la faible mutagénicité du benzène et de ses métabolites principaux. Cependant, d'autres effets des métabolites du benzène sur l'ADN ont été rapportés, notamment leur capacité à entraîner des cassures de l'ADN. Cet effet est

cohérent avec un certain nombre d'observations *in vitro* et *in vivo*. Ainsi, le test des comètes qui teste la présence de cassures est clairement positif. D'autre part, dans les leucémies liées à l'exposition au benzène, les translocations chromosomiques sont très fréquentes (Smith, 1996). Ces translocations touchent particulièrement certains chromosomes et pourraient correspondre à des sites de clivage privilégiés. Un travail récent s'est intéressé aux sites de coupure au niveau du gène *MLL*, qui est susceptible d'entraîner des réarrangements géniques. On observe parfois, mais moins souvent, des aneuploïdies et des mutations.

Cibles protéiques

De nombreux travaux ont été consacrés aux cibles protéiques du benzène et de ses métabolites pouvant expliquer leurs effets sur l'intégrité de l'ADN. Les plus convaincants indiquent que la topoisomérase II pourrait être inhibée par certains métabolites, de manière analogue à certains agents alkylants eux-mêmes à l'origine de leucémies (Eastmond et coll., 2005). Cette enzyme modifie la topologie de l'ADN et, au cours de son cycle catalytique, elle entraîne une coupure d'un brin de l'ADN. Si des molécules interfèrent avec cette activité, elles pourraient stabiliser cette coupure et conduire aux effets génotoxiques observés.

Stress oxydant

Le métabolisme du benzène est associé à l'apparition d'un stress oxydant qui pourrait avoir diverses origines : cycle d'oxydo-réduction des quinones/hydroquinones, activation du récepteur AhR et induction de cytochromes P450... (Hirabayashi, 2005). Le stress oxydant pourrait être à l'origine des effets génotoxiques observés.

Effets cellulaires

Des travaux récents indiquent des effets contradictoires sur l'apoptose et l'anoikis (détachement des cellules de leur substrat). Cependant, la possible inhibition de l'apoptose pourrait contribuer aux effets leucémogènes du benzène (Vaughan et coll., 2005). D'autres travaux ont montré un effet du benzène et/ou de ses métabolites sur les interactions cellulaires (Rivedal et Witz, 2005). Les effets cellulaires du benzène sont confortés par plusieurs expériences de génomique et de protéomique qui montrent une régulation des gènes impliqués dans le cycle cellulaire et l'apoptose (Hirabayashi, 2005 ; Smith et coll., 2005 ; Vermeulen et coll., 2005).

En résumé, l'ensemble de ces observations indique que les effets cancérogènes du benzène sont complexes et multiples. Nous pouvons proposer l'hypothèse suivante : les effets du benzène dépendent de son métabolisme hépatique puis de son métabolisme dans les cellules progénitrices de la moëlle osseuse. Le rôle activateur de la myélopéroxydase semble important puisqu'il conduit à l'apparition de quinone, la NQO1 étant plutôt protectrice dans la mesure où elle réduit ces quinones. Les métabolites sont susceptibles d'entraîner la coupure de l'ADN d'une part en inhibant la topoisomérase II et d'autre part en provoquant un stress oxydant. Certains métabolites inhibent l'apoptose et perturbent le cycle cellulaire, soit en raison de leurs effets sur l'ADN soit par des effets épigénétiques. Ces derniers pourraient être liés à l'activation du récepteur AhR ou au stress oxydant. Ce mécanisme complexe est cohérent avec la plupart des observations expérimentales, mais il semble encore difficile de hiérarchiser les différents événements. Dans l'état actuel des connaissances, il paraît peu probable que la toxicité du benzène soit associée à un seul métabolite et à un seul mécanisme, comme c'est le cas pour d'autres polluants.

Perturbateurs endocriniens : pesticides organochlorés et autres xénoœstrogènes

Les organochlorés sont des produits industriels aujourd'hui interdits ou en voie de l'être mais qui persistent encore dans l'environnement par leur stabilité et/ou leur emploi illégal. Ils comprennent les biphényles polychlorés (PCB, polychlorobiphényles), des pesticides (dichlorodiphényl-trichloroéthane ou DDT, lindane, chlordane, dieldrine, mirex), ainsi que les polychlorodibenzo-p-dioxines et polychlorodibenzofuranes (PCDD/F) qui sont des sous-produits générés lors de divers processus industriels ainsi que durant la combustion de déchets. Ces composés très stables sont solubles dans les graisses, ce qui fait qu'ils s'accumulent dans les tissus adipeux de différentes espèces. La bioamplification liée à la chaîne alimentaire fait que les humains qui consomment les espèces animales sont donc également exposés. Les concentrations augmentent avec l'âge et sont plus élevées dans les lipides de l'organisme, incluant les lipides sanguins, le tissu adipeux et les lipides du lait maternel. Certains organochlorés possèdent des propriétés œstrogéniques ou anti-androgènes tandis que d'autres montrent plutôt des effets anti-œstrogéniques (Ayotte et coll., 1994 ; Key et Reeves, 1994 ; Adami et coll., 1995 ; Safe et Zacharewski, 1997 ; Wolff et Weston, 1997 ; Laden et Hunter, 1998 ; Calle et coll., 2002 ; Mitra et coll., 2004 ; Kortenkamp, 2006). La notion d'effet systémique est renforcée par l'absence de concentration différentielle de ces produits dans le tissu mammaire cancéreux (Laden et Hunter, 1998).

Nous évoquerons ultérieurement le cas des dioxines. Dans cette section, nous discuterons des pesticides organochlorés et de leur relation avec les cancers hormono-dépendants. Les tests biologiques fondés sur des réponses utérines montrent que l'effet œstrogène de ces substances est corrélé à la constante d'affinité (Kd) pour le récepteur des œstrogènes (ER) (Jordan et coll., 1985 ; Safe et Zacharewski, 1997 ; Davidson, 1998 ; Jaga, 2000 ; Matthews et Zacharewski, 2000 ; Snedeker, 2001 ; Tapiero et coll., 2002 ; Starek, 2003 ; Bretveld et coll., 2006). Ce mode d'action est illustré dans la figure 2.1. Il en est de même pour les métaux œstrogéniques comme le cadmium, présent en milieu industriel et dans la fumée de cigarettes (Stoica et coll., 2000 ; Johnson et coll., 2003 ; Nesatyy et coll., 2006 ; Brama et coll., 2007). Le cadmium inhibe en outre l'expression du suppresseur de tumeur p53 (Meplan et coll., 1999). Il a été mis en cause dans les cancers du sein (Antila et coll., 1996 ; McElroy et coll., 2006) et de l'ovaire (Philipp et Hughes, 1982).

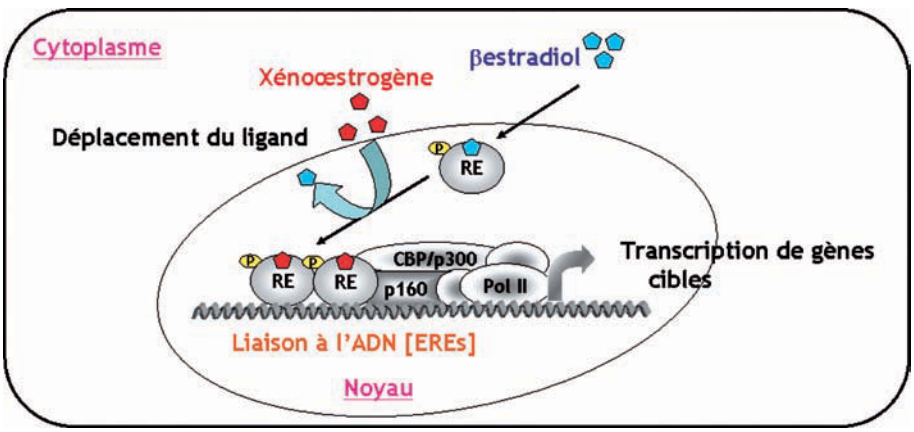


Figure 2.1 : Activation illégitime du récepteur des œstrogènes (d'après Massaad et Barouki, 1999)

Le récepteur des œstrogènes (RE) activé par la liaison de son ligand, le β-œstradiol, va conduire à l'expression de gènes cibles en se liant à des éléments de réponse aux œstrogènes (ERE) présents au niveau du promoteur de ces gènes cibles et en y recrutant la machinerie de transcription. Les pesticides organochlorés (endosulfan, toxaphène, o,p'DDT, dieldrine…) interagissent directement avec le RE et peuvent entrer en compétition avec le ligand naturel du RE, et conduire à l'expression illégitime de gènes cibles.

Outre leurs effets cellulaires directs, les xéno-hormones pourraient aussi avoir un effet au niveau systémique conduisant à la perturbation du contrôle hormonal du développement de certains organes comme le testicule. Ces molécules peuvent inhiber la sécrétion des hormones hypophysaires par rétrocontrôle sur les récepteurs aux œstrogènes présents au niveau de

l'hypothalamus (figure 2.2). L'action de ces xénoœstrogènes durant la période critique du développement fœtal correspondant à la morphogenèse testiculaire conduit au syndrome de dysgénésie testiculaire. En effet, il est admis que l'oligospermie, le cancer du testicule, la cryptorchidie et l'hypospadias soient les manifestations d'un même syndrome, le syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT). Le SDT résulte de la perturbation hormonale du programme embryonnaire de développement des gonades durant la vie fœtale. Le SDT serait ainsi les conséquences d'une exposition anormale à des facteurs environnementaux, des perturbateurs endocriniens, dont les actions seraient probablement favorisées par un terrain génétique particulier.

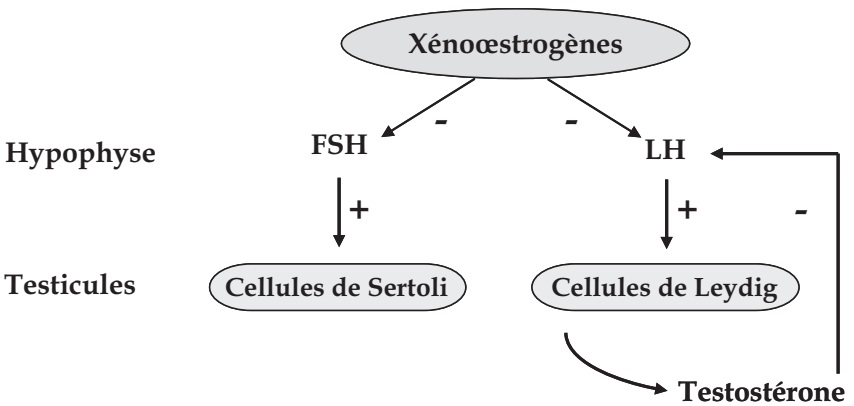


Figure 2.2 : Inhibition de la sécrétion des hormones hypophysaires FSH et LH par les xénoœstrogènes (d'après Massaad et Barouki, 1999)

FSH : *Follicle Stimulating Hormone* ; LH : *Luteinizing Hormone*

Par l'intermédiaire d'un rétrocontrôle négatif, les xénoœstrogènes inhibent les sécrétions hypophysaires de FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) et de LH (*Luteinizing Hormone*).

Il existe des composés naturels à effet œstrogénique. Les phytoœstrogènes alimentaires sont essentiellement présents dans les légumineuses (génistéine et daidzéine du soja) (Polkowski et Mazurek, 2000). Ils représentent 1 mg/kg de poids par jour chez l'adulte et 5-8 mg/kg chez les nourrissons suite à la consommation de formules lactées au soja (Setchell et coll., 1997). Les phytoœstrogènes sont agonistes des ERα et β *in vitro* et *in vivo* chez l'animal et chez l'homme (Benassayag et coll., 2002). La génistéine apparaît comme le chef de file des phytoœstrogènes, de par son affinité significative pour ERα (Kd = 100 nM), et sa proportion élevée (65 %) dans les phytoœstrogènes de soja. Cette affinité peut être préoccupante lorsqu'on sait que les taux plasma-

tiques de génistéine chez les enfants nourris au lait de soja sont 13 à 22 000 fois supérieurs à leur taux d'œstradiol circulant (Setchell et coll., 1998).

Selon le travail pionnier de Lacassagne (Lacassagne, 1932), l'excès d'œstrogènes est capable d'induire le développement de tumeurs et pas seulement de promouvoir la croissance de cancers préexistants du fait d'un événement préalable (Eisinger et coll., 1999). Cet effet cancérogène pourrait aussi être secondaire à la perturbation du métabolisme hormonal provoqué par l'emploi de doses massives d'œstrogènes dans les expériences de Lacassagne et de ses contemporains. Il est généralement admis que la cancérogenèse œstrogéno-dépendante est liée à l'élévation des taux d'hormone circulante secondaire à un traitement pharmacologique ou toute autre cause jouant sur ce paramètre. Ainsi l'induction de l'aromatase ou l'inhibition des enzymes qui dégradent l'œstradiol peuvent conduire à des effets cancérogènes.

Toujours en relation avec l'idée de concentration excessive, certains organochlorés (dieldrine) sont des inducteurs enzymatiques et peuvent de ce fait modifier les voies de biotransformation de l'œstradiol, notamment la 16α-hydroxylation (Swaneck et Fishman, 1988). Cela conduit à la formation d'un métabolite se liant de façon covalente au récepteur des œstrogènes, qui pourrait prolonger l'action du complexe œstrogène-récepteur dans le noyau. Les xénoœstrogènes, cumulatifs ou non, sont donc aussi susceptibles de jouer un rôle prépondérant dans la régulation de la prolifération cellulaire du tissu mammaire.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques et/ou halogénés

En 1976, l'explosion de l'usine de pesticides ICMESA de Seveso (Italie) libéra dans l'atmosphère de grandes quantités de dioxines dont la dioxine prototype, dite « de Seveso » : 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD). Ces dioxines furent générées par la pyrolyse de trichlorophénols. Deux cohortes ont été définies pour assurer la surveillance épidémiologique de cette population qui fut sévèrement exposée. Le groupe de Bertazzi mène des campagnes biennales depuis les années 1980 (Bertazzi et coll., 1989). Ils ont observé une modification du *sex ratio* en faveur des filles ainsi que des variations progressives de certains risques de pathologies (cancers, diabète) (Pesatori et coll., 2003). La cohorte du *Seveso Women's Health Study* comporte 981 femmes résidantes des zones d'exposition les plus contaminées de Seveso et âgées de moins de 40 ans au moment de l'accident. Cette équipe a détecté un lien entre exposition aux dioxines et risque de cancer du sein (Eskenazi et coll., 2003). À la suite de cet accident, de nombreuses études ont exploré le rôle du récepteur des arylhydrocarbures (AhR), qui est activé

non seulement par les arylhydrocarbures (benzo-a-pyrène, 3-méthylcholanthrène, diméthyl-7,12-benzanthracène) mais aussi par les hydrocarbures halogénés comme les dioxines et les PCB, dans une variété de mécanismes conduisant à la perturbation hormonale et aux cancers. Les auteurs des études épidémiologiques restent encore prudents sur l'existence du lien entre dioxines et cancers et son incidence sur les cancers humains du sein ou de l'ovaire (Kogevinas, 2001).

Récepteur des arylhydrocarbures

Les arylhydrocarbures (Ah), les PCB coplanaires et les dioxines et furanes sont les principaux ligands du récepteur AhR. AhR reconnaît plus de 250 ligands dont 75 dioxines, mais le ligand naturel reste inconnu malgré quelques molécules candidates (Denison et Nagy, 2003). Les ligands AhR ont une affinité pour AhR qui varie entre 2-8 nM (dioxines) et 10-20 nM (arylhydrocarbures) selon les espèces (Collins et Marletta, 1984 ; Perdew et Hollenback, 1990). Un certain nombre de phytoœstrogènes sont des antagonistes du AhR tels la génistéine ou le resvératrol (Kd = 100 nM). Un modulateur physiologique antagoniste a été identifié, le 7-oxocholestérol (Savouret et coll., 2001). AhR est cytoplasmique en l'absence de ligand et il n'a aucune analogie avec les récepteurs stéroïdiens. Il se caractérise par un domaine N-terminal complexe bHLH-PAS[2], responsable de la liaison à l'ADN, de l'hétérodimérisation et de la liaison du ligand et des chaperonnes. Ce domaine définit une famille de transactivateurs qui comprend, outre AhR, son partenaire d'hétérodimérisation nucléaire ARNT (*Aryl hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator*), le facteur de réponse à l'hypoxie HIF1α et le coactivateur des récepteurs stéroïdiens SRC-1 (Rowlands et Gustafsson, 1997). La partie C-terminale du récepteur AhR contient des régions transactivatrices et une fonction de répression de la transcription. AhR présente une rare aptitude aux interactions avec d'autres protéines telles que les chaperonnes (HSP90), le répresseur spécifique AhRR, le récepteur des œstrogènes, le corépresseur SMRT, des facteurs et cofacteurs de transcription et des tyrosines kinases (Carlson et Perdew, 2002). Toutes ces interactions sont susceptibles de générer des effets de perturbation hormonale puisqu'elles concernent des voies de signalisation hormonale.

Après interaction avec son ligand, AhR se libère des chaperonnes et le complexe migre du cytoplasme vers le noyau (figure 2.3). AhR s'associe avec ARNT pour réguler l'expression de certains gènes en se liant à l'ADN au niveau de séquences définies, les « *Dioxin* (ou *Xenobiotic*) *Responsive*

2. bHLH-PAS : domaine Basique/Hélice/boucle (Loop)/Hélice-domaine Per/ARNT/Sim

Elements » (DRE, XRE). Ces éléments sont présents dans la séquence des gènes cibles comme les cytochromes P-450 1A (CYP1A1, monooxygénases de phase I) ou les enzymes de la phase II de la détoxification (gluthathione-S-transférases, UDP glucuronyl transférase…).

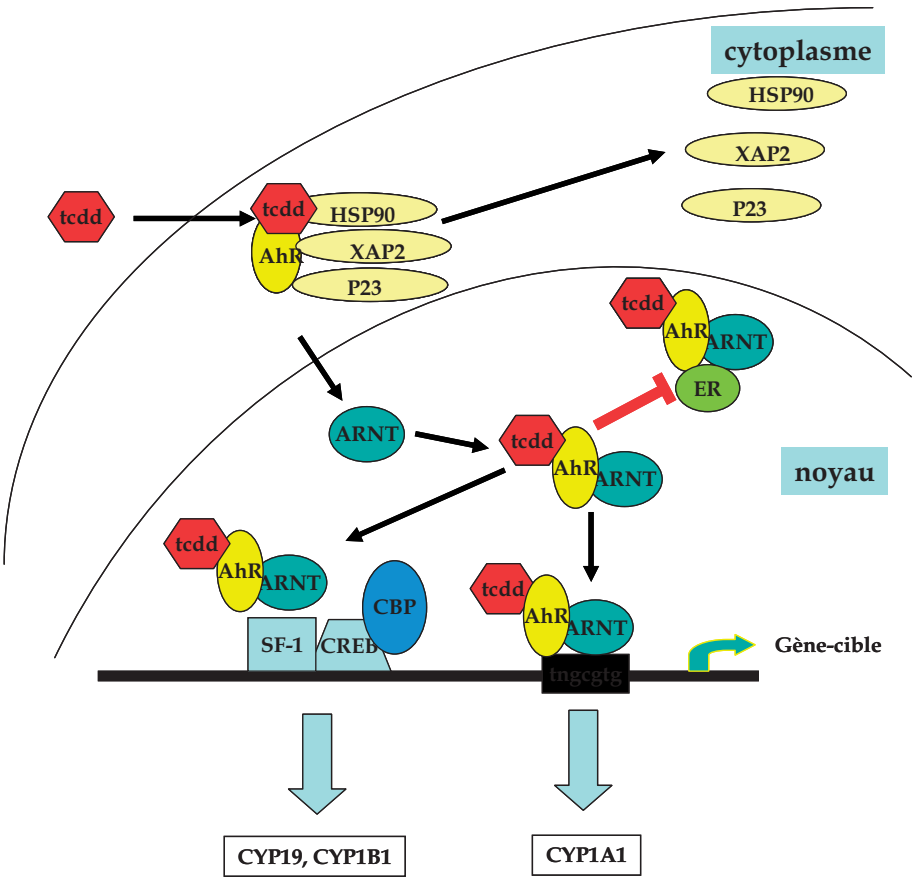


Figure 2.3 : Activation du récepteur AhR par ses ligands (dioxine, hydrocarbures aromatiques) conduisant à différents effets transcriptionnels ou interférentiels

Molécules chaperonnes : 90-kDa *Heat Shock Protein* (HSP90), *Hepatitis B virus X-associated protein* (XAP2), 23-kDa *Heat Shock Protein* (p23) ; ER : récepteur à l'œstradiol ; ARNT : *Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator* ; CREB : *cAMP Responsive Element Binding Protein* ; SF-1 : *Steroidogenic Factor-1* ; CBP : *CREB Binding Protein*

Le rôle des protéines induites par les dioxines dans la toxicité de ces dernières est sans doute très important. On a longtemps considéré que le récepteur AhR induisait principalement des enzymes du métabolisme des xénobiotiques dans le cadre de la réponse génique adaptative qui suit l'afflux de

xénobiotiques potentiellement toxiques. Parmi ces dernières enzymes, les cytochromes P450 de la famille 1 sont les plus induits. Or, ces enzymes génèrent des ERO lors de leur cycle catalytique ce qui peut expliquer une partie de la toxicité de la dioxine (Barouki et Morel, 2001). Par ailleurs, ces enzymes métabolisent d'autres polluants comme des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) qui sont de bons activateurs du récepteur AhR. Or, certains métabolites des HAP sont particulièrement génotoxiques et ceci peut expliquer une part des effets cancérogènes des dioxines lorsqu'elles sont associées à des HAP.

Les travaux de toxicogénomique récents ont montré que les gènes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques étaient loin d'être les seules cibles géniques du récepteur AhR (Frueh et coll., 2001). Plus de 150 gènes sont induits ou réprimés lorsque des cellules hépatiques humaines sont exposées à la dioxine. Il en est de même pour les macrophages humains ou le foie de souris (N'diaye et coll., 2006 ; Tijet et coll., 2006). Parmi les gènes induits, certains pourraient avoir un intérêt physiopathologique dans le cadre du cancer. Plusieurs cytokines sont induites et pourraient expliquer les effets inflammatoires associés à l'exposition aux dioxines ou aux HAP (Lecureur et coll., 2005). Plusieurs protéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire sont aussi des cibles du récepteur AhR, mais il est difficile à ce stade de conclure quant aux effets finaux de ces régulations puisque certaines de ces protéines favorisent la croissance alors que d'autres auraient plutôt un effet antiprolifératif (Marchand et coll., 2005). Cette ambivalence dans le contrôle de la prolifération cellulaire est d'ailleurs assez fréquente lorsqu'on étudie les stress cellulaires qui ont souvent à la fois des effets proapoptotiques et des effets prolifératifs. Certains indiquent que ces effets sont sans doute liés puisque l'apoptose de cellules sensibles pourraient favoriser la prolifération d'autres cellules plus résistantes aux effets proapoptotiques. Enfin, parmi les gènes induits, on trouve des gènes impliqués dans la mobilité et les interactions cellulaires (Diry et coll., 2006). Cette observation est importante puisque l'invasion tumorale et l'apparition de métastases font appel à une mobilité et une plasticité cellulaires accrues. On peut faire l'hypothèse que les ligands du AhR pourraient favoriser la progression cancéreuse en plus des étapes initiales de la cancérogenèse. Cette proposition devrait être testée.

Outre les effets géniques du récepteur AhR, plusieurs groupes ont montré qu'il pouvait exercer ses effets en activant des cascades de signalisation différentes. Ainsi, plusieurs kinases semblent être la cible de ce récepteur, comme la p38 kinase et la JNK (Weiss et coll., 2005 ; Diry et coll., 2006). Dans le premier cas, l'activation est rapide et ne semble pas requérir l'induction de gènes alors que dans le deuxième, l'activation apparaît avec un délai compatible avec l'induction génique. La kinase Src est aussi activée par le

récepteur AhR (Blankenship et Matsumura, 1997). Ces kinases sont impliquées dans des voies de stress cellulaire et il serait important d'évaluer leurs contributions aux effets cancérogènes du récepteur AhR.

Parmi les observations récentes sur le récepteur AhR, nous retiendrons la plasticité moléculaire de ce récepteur vis-à-vis de différents ligands dans la mesure où ces travaux pourraient conduire à des applications pharmacologiques. Plusieurs laboratoires ont observé que différents ligands de ce récepteur pouvaient conduire à des effets géniques distincts : par exemple, la dioxine, les HAP et les polyphénols, tous ligands de ce récepteur, ont des effets distincts en terme d'induction génique. Les polyphénols par exemple se comportent comme des antagonistes vis-à-vis de l'induction de certains gènes par la dioxine alors qu'ils ont des effets de type agonistes sur d'autres gènes (Casper et coll., 1999 ; Gouédard et coll., 2004). Safe a proposé le concept de SahRM pour *Selective Ah Receptor Modulators* (Safe et McDougal, 2002). Ces molécules pourraient avoir un intérêt pharmacologique dans la mesure où elles s'opposeraient aux effets toxiques des HAP et de la dioxine mais pourraient garder certaines propriétés protectrices comme l'activité anti-œstrogénique que nous n'avons pas discutée ici.

Interactions dioxines-œstrogènes

Étant donné l'implication des œstrogènes dans de nombreux cancers, notamment le cancer du sein, de nombreux travaux ont porté sur l'interaction entre dioxines (ou HAP) et voie de signalisation des œstrogènes.

Le couple AhR/dioxine présente des effets fortement anti-œstrogèniques sur différents gènes-cibles par interaction directe avec ER (Wormke et coll., 2003), ce qui rend d'ailleurs difficile à interpréter les récents résultats sur l'augmentation de fréquence du cancer du sein dans la cohorte Seveso d'Eskenazi (Eskenazi et coll., 2003). De plus, ces effets anti-œstrogéniques pourraient être indirects. Par exemple, AhR interagit avec le corépresseur SMRT, ce qui libère l'activité transactivatrice du récepteur rétinoique (Widerak et coll., 2005). Ce récepteur est considéré comme s'opposant aux effets prolifératifs du ER dans les cancers du sein (Darro et coll., 1998 ; Afonja et coll., 2002). Cependant, des travaux récents indiquent que les relations entre AhR et ER étaient assez complexes. Ainsi le groupe de Kato a montré dans un premier temps que le AhR activé pouvait interagir avec le récepteur ER en l'absence d'hormones et induire ainsi des gènes œstrogénodépendants (Ohtake et coll, 2003). Dans un deuxième temps, ce groupe a montré que le récepteur AhR exerçait à l'égard du ER une activité « ubiquitine E3 ligase » et orientait le ER vers le protéasome favorisant ainsi sa dégradation (Ohtake et coll, 2007). Il résulte de ces derniers travaux que les dioxines perturbent considérablement les régulations hormonales

œstrogéniques : en présence d'hormones, ces polluants exercent un rôle antagoniste, alors qu'en absence d'hormone, ils sont capables d'induire transitoirement des gènes hormono-dépendants (figure 2.4).

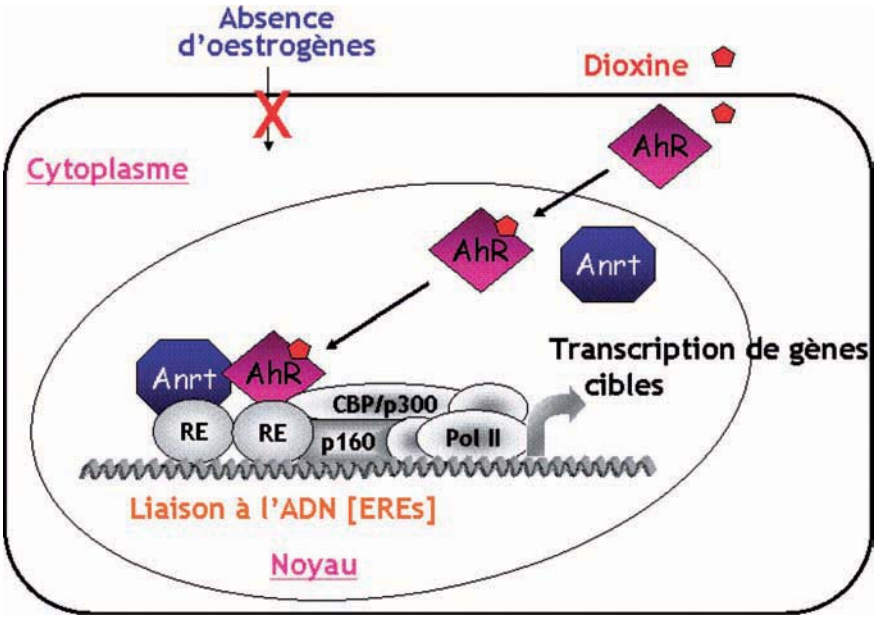


Figure 2.4 : Activation illégitime de la voie de signalisation du RE (récepteur des œstrogènes) par le récepteur de la dioxine activé (d'après Massaad et Barouki, 1999)

En l'absence d'œstrogène, la voie de signalisation du RE peut être activée par des interactions entre le RE et le récepteur de la dioxine activé.

Outre les interactions entre les récepteurs AhR et ER, les dioxines peuvent modifier le métabolisme des œstrogènes et l'orienter dans un sens toxique. Différentes voies métaboliques peuvent conduire à la synthèse de composés génotoxiques à partir d'œstrogènes naturels. La voie principale (figure 2.5) conduit à la synthèse de dérivés hydroxylés de l'E2, les catéchols (Coumoul et Barouki, 2002). Il s'agit du 2CE (ou 2OH-E2 pour 2OH-*catechol estrogen*) qui est le principal catéchol dans le sang et l'urine, et du 4CE (ou 4OH-E2 pour 4OH-*catechol estrogen*) produit de façon majoritaire dans le sein, l'endomètre et l'ovaire (tumoral ou non). Ces composés sont synthétisés majoritairement par des cytochromes P450 (CYP) mais aussi par d'autres enzymes comme l'aromatase ou certaines péroxydases. Les différences de production des catéchols selon les tissus sont expliquées par le fait que l'expression des différents cytochromes P450 est variable selon les tissus. Ainsi, l'œstradiol est converti en 2CE par CYP1A et en 4CE par CYP1B1 (non-hépatique). Les catéchols conduisent à la synthèse de semi-quinones puis à celle des quinones

(CYP ou péroxydases puis mécanismes de super oxydation non-enzymatique). La voie principale de détoxication des catéchols fait intervenir la catéchol O-méthyl transférase (COMT) ou les glutathion-S-transférases (GST).

La production des catéchols dépend des activités des enzymes qui les produisent, qui elles-mêmes dépendent du tissu étudié et de la présence ou non d'inducteurs. Lorsque la synthèse de catéchols devient excessive, les systèmes de détoxication (COMT, sulfotransférases, UDP-glucuronosyltransférases) sont dépassés et les dérivés, semi-quinones et quinones, sont produits. La formation des quinones à partir des semi-quinones peut conduire à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). La production excessive de ERO endommage l'ADN (Park et coll., 1996) mais aussi les lipides et les protéines. Le 2CE est moins toxique que le 4CE, voire protecteur. Seul le 4CE est expérimentalement cancérogène par formation d'adduits covalents sur les bases puriques de l'ADN (4OH-E2-1-N7-guanine et 4OH-E2-1-N3-adénosine). Les adduits formés par le 2CE sont stables et peu mutagènes, contrairement à ceux provoqués par le 4CE. En outre, une activité 4-hydroxylase élevée, liée à CYP1B1, est détectée dans le tissu mammaire ou ovarien tumoral (Liehr et coll., 1986 ; Liehr, 1997 et 2001).

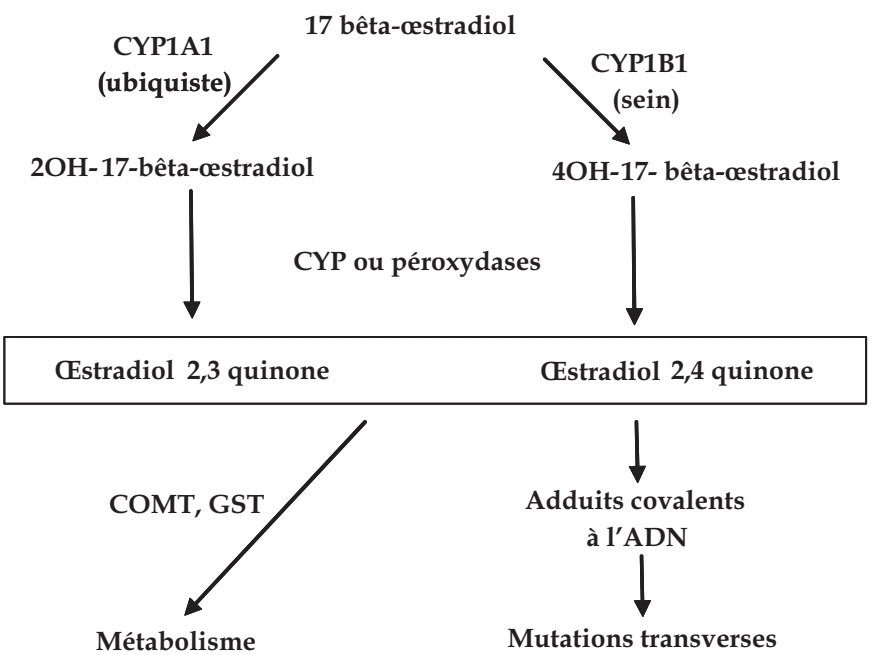


Figure 2.5 : Métabolisme de l'œstradiol par les cytochromes CYP1A/1B conduisant à la mutagenèse procarcinogène dans le cas de la quinone 2,4 de l'œstradiol

COMT : catéchol-O-méthyl-transférase ; GST : glutathion-S-transférase

Perturbateurs métaboliques : les phtalates

Les phtalates conduisent à des tumeurs hépatocellulaires dans les modèles animaux, et à des tumeurs du testicule après exposition en continu. Aucun effet génotoxique direct n'a été démontré *in vitro*. Les mécanismes proposés sont des effets œstrogéniques ou l'activation de PPARα (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha*). Selon cette dernière hypothèse, l'activation de PPARα conduirait à la fois à un stress oxydatif qui causerait des dommages de l'ADN de type cassures simple-brin potentiellement mutagènes si elles ne sont pas réparées, et à l'expression de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire. Ces actions combinées pourraient favoriser le développement de foyers pré-néoplasiques puis des tumeurs (Rusyn et coll., 2006). Cette hypothèse est cependant contestée. Par ailleurs, il a été récemment montré que les phtalates activaient aussi le récepteur PPARγ notamment au niveau adipocytaire (Feige et coll., 2007). Ces composés sont donc des perturbateurs métaboliques globaux qui pourraient avoir des effets sur la croissance et la survie des cellules.

Métaux

Les mécanismes d'action du cadmium et de l'arsenic sont envisagés.

Cadmium

Le cadmium (Cd) est un métal lourd reconnu comme cancérogène par le Circ (Centre international de recherche sur le cancer). Il est retrouvé sous forme d'oxydes dans les batteries et catalyseurs, de sulfides dans les pigments, de sulfates utilisés dans la métallisation et de stéarates utilisés comme stabilisants de plastiques.

L'exposition est essentiellement sous forme de poussières et de fumée. Les fortes expositions sont d'origine professionnelle (industries de production, métallisation). Les autres sources pour la population non exposée sont la fumée de cigarette et les aliments (riz) dans certaines zones contaminées.

L'entrée dans l'organisme se fait par ingestion ou par inhalation. La fraction absorbée au niveau intestinal est influencée par des facteurs diététiques. La fraction absorbée au niveau pulmonaire dépend de la solubilité du composé. Une fois dans l'organisme, le cadmium se retrouve lié à la métallothionéine. Il est essentiellement concentré au niveau hépatique et rénal.

Des modèles expérimentaux chez le rat ont permis d'étudier la cancérogénicité du cadmium. En particulier, l'administration de chlorure de cadmium

($CdCl_2$) avec contrôle du taux de zinc, a conduit à une augmentation dose-dépendante de l'incidence de leucémie, de tumeurs à cellules interstitielles testiculaires et de lésions prolifératives de la prostate. En revanche, l'administration de $CdCl_2$ sans contrôle du taux de zinc n'a pas conduit à une augmentation de l'incidence de cancer.

Le cadmium démontre une faible liaison à l'ADN. Les lésions de l'ADN ne sont donc pas le mode d'action principal. Le stress oxydatif pourrait constituer un mécanisme d'action bien que le Cd ne soit pas un métal redox actif. Par ce biais, il pourrait conduire à des dommages de l'ADN, mais ce mécanisme n'a pas encore été clairement démontré.

Des dommages de l'ADN ont été observés en culture cellulaire dans le cas de sulfides de Cd (aberrations chromosomiques), chlorures de Cd (aneuploïdie).

Le Cd étant peu mutagène, des mécanismes indirects ou épigénétiques ont été avancés, tels l'activation d'oncogènes/inhibition de l'apoptose, ou la diminution de la réparation de l'ADN endommagé.

Les poumons sont la cible la plus décrite et la plus certaine. Quelques études ont montré un lien avec le cancer du rein. La transformation de cellules épithéliales prostatiques suite à une exposition au Cd a été rapportée. Enfin, de fortes doses de Cd pourraient conduire à des tumeurs à cellules interstitielles testiculaires.

Arsenic

L'arsenic (As), chimiquement très proche du phosphore, est un cancérogène associé au cancer de la peau, des poumons, du foie, du rein et de la vessie (*National Toxicology Program*, 2000). Une association a également été décrite avec le cancer de la prostate suite à des expositions chroniques à de l'arsenic inorganique (Chen et Wang, 1990 ; Lewis et coll., 1999). Il a été démontré que l'arsenic peut conduire à une transformation de cellules épithéliales prostatiques humaines *in vitro*, et que ces cellules transformées conduisent à des tumeurs très agressives quand elles sont inoculées à la souris *nude* (Achanzar et coll., 2002).

La toxicité de l'arsenic dépend de son degré d'oxydation et de sa composition chimique. Alors que l'entrée de l'arsénite dans la cellule se fait par diffusion passive, l'influx de l'arséniate se fait par compétition avec le phosphate. L'arsénite est très réactif vis-à-vis des groupements thiols, et peut en se liant à des résidus cystéine proches du site actif de certaines enzymes comme les tyrosine phosphatases, les enzymes intervenant dans le processus d'ubiquitination, réduire leurs activités. L'arséniate de structure très proche du phosphate va plutôt interférer avec les réactions de phosphorylation oxydative en formant un ester d'arséniate instable. L'arséniate inhibe donc les réactions de transfert de groupement phosphate nécessaires à la régénération

de l'ATP (Huang et coll., 2004). Par ailleurs, l'excrétion de l'arséniate est plus rapide que celle de l'arsénite. Ce dernier est par conséquent beaucoup plus toxique et cancérogène que l'arséniate.

Une des conséquences de l'exposition à l'arsenic est la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ces ERO sont impliquées dans la cancérogenèse à la fois au niveau de l'étape d'initiation, par les dommages causés à l'ADN de type cassures simple-brin, et à l'étape de promotion, par les modifications des voies de signalisation intracellulaire comme celle de AP-1 et de NF-*k*B.

Fibres d'amiante

De nombreux échantillons de fibres d'amiante (amphiboles, chrysotile) ont été testés chez l'animal, par inhalation ou par injection intra-cavitaire (intra-pleurale ou intra-péritonéale), essentiellement chez le rat. Les résultats ont démontré un potentiel cancérogène des échantillons, lesquels provoquaient des tumeurs pulmonaires et des mésothéliomes ; ils ont permis de mettre en évidence des caractéristiques des fibres modulant la cancérogénicité. Par ailleurs, l'étude des effets sur différents systèmes de cellules en culture a permis de préciser certaines hypothèses sur le mécanisme d'action de ces fibres.

La toxicité des fibres d'amiante semble le fait de deux mécanismes ; l'un est associé à la réaction inflammatoire qui accompagne le dépôt des fibres dans les voies aériennes et le poumon. Il en résulte un afflux de cellules inflammatoires qui produisent des facteurs : espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO) ou de l'azote (ERN) et cytokines, et un contexte dans lequel les cellules doivent s'adapter à ce nouvel environnement (stress oxydant). Ces molécules sont en outre capables de produire des lésions de l'ADN, de modifier les protéines cellulaires et de favoriser la prolifération cellulaire. Une oxydation de bases (en particulier 8-hydroxy-déoxyguanosine, 8-OHdG) et des cassures d'ADN ont été détectées dans des cellules exposées à l'amiante, dont l'origine pourrait s'expliquer par ce mécanisme (Kane, 1999 ; Upadhyay et coll., 2003). La survenue de lésions de l'ADN a été aussi suggérée de manière indirecte, par la mise en évidence de l'activation de mécanismes de réparation de l'ADN ou par un arrêt du cycle cellulaire dans les cellules exposées à l'amiante (Jaurand, 1997 et 1999). De plus, certains facteurs produits au cours de la réaction inflammatoire sont susceptibles de provoquer une stimulation de la prolifération cellulaire. Cela a été mis en évidence *in vivo*, lors de l'exposition d'animaux aux fibres d'amiante et, sous certaines conditions, avec des cellules en culture (Mc Gavran et Brody, 1989 ; Adamson et coll., 1993 ; Dixon et coll., 1995 ; Driscoll, 1999). On

conçoit que la prolifération de cellules épithéliales dont l'ADN présente des lésions non ou mal réparées aura pour conséquence un risque accru de transformation.

Le second mécanisme de toxicité des fibres d'amiante, non exclusif du précédent, résulte de la capacité des cellules épithéliales, et des cellules mésothéliales, à internaliser les fibres d'amiante. Il a été montré que la phagocytose des fibres d'amiante était, elle aussi, associée à la génération d'ERO et d'ERN, et que la division cellulaire des cellules exposées à l'amiante était considérablement altérée (Jaurand, 1999 ; Jaurand et Levy, 1999 ; Kane, 1999 ; Wu et coll., 2000). Dans ce contexte, les cellules doivent réagir aux oxydants et s'adapter à la charge en particules qu'elles hébergent. Des perturbations de la mitose et des altérations chromosomiques ont été mises en évidence dans de nombreuses études, sur différents types cellulaires, incluant des cellules mésothéliales pleurales. Diverses altérations ont été mises en évidence : formation de cassures de chromosomes, anomalies de ségrégation des chromosomes, perte d'hétérozygotie (Lechner et coll., 1985 ; Wang et coll., 1987 ; Hei et coll., 1992 ; Both et coll., 1994 et 1995 ; Yegles et coll., 1993 et 1995 ; Dopp et coll., 1995 et 1997 ; Jensen et coll., 1996 ; Dopp et Schiffmann, 1998 ; Jensen et Watson, 1999 ; Poser et coll., 2004). Celles-ci ne résultent pas nécessairement d'un effet mécanique, mais peuvent résulter des lésions de l'ADN. On peut prévoir que ces effets auront des conséquences importantes sur le capital génétique des cellules, en termes de dosage et d'expression géniques (délétions, translocations, expression dérégulée…).

On s'est interrogé pour savoir quelles sont les caractéristiques des fibres qui modulent la réponse cellulaire. Il est clair que le potentiel cancérogène des fibres dépend de leurs dimensions et est lié à la forme de ces particules, mais ces seules caractéristiques des fibres ne semblent pas être les paramètres uniques responsables de la toxicité. Le rôle des dimensions a été mis en évidence *in vivo*, dans des études par inhalation ou par inoculation intracavitaire, ainsi que dans des études sur cellules en culture. Dans ces études, lorsque la comparaison des effets a été effectuée avec des échantillons de différentes dimensions, il a été généralement observé que les fibres longues étaient plus actives que les fibres courtes.

Concernant les dimensions, il est à noter que les fibres d'amiante présentent une spécificité de dépôt dans le poumon, par rapport à des particules granulaires. En effet, si pour des raisons physiques et dynamiques des particules granulaires de diamètre aérodynamique moyen supérieur à 5 µm ne sont pas déposées dans le poumon profond, des fibres de longueur supérieure à 5 µm peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires, en raison de leur forme. Par ailleurs, il a été démontré que les fibres étaient susceptibles d'être translocquées vers la plèvre, ayant ainsi la possibilité d'interagir, non seulement avec

les cellules épithéliales bronchiques et pulmonaires, mais également avec les cellules mésothéliales.

Les propriétés de surface des fibres sont un autre paramètre influençant leur réactivité. Un très grand nombre de travaux a porté sur les propriétés oxydo-réductrices ; elles sont associées à la présence de métaux, en particulier le fer, jouant un rôle de catalyseur, et susceptible de générer des ERO (s'ajoutant aux ERO générées par les différents types cellulaires (Shukla et coll., 2003).

Outre la production d'ERO, les propriétés de surface des fibres leur confèrent la capacité à adsorber des macromolécules biologiques, protéines et ADN. L'adsorption de protéines, telles la vitronectine ou des protéines sériques est susceptible de modifier leur réactivité sur cultures cellulaires (phagocytose, production d'ERO). Des molécules organiques (hydrocarbures aromatiques polycycliques, HAP) ont également été détectées à la surface des fibres. L'explication de l'effet multiplicatif du tabac chez les sujets fumeurs exposés à l'amiante repose en partie sur l'hypothèse du potentiel des fibres à interagir avec les HAP. Il a été observé, chez le rat, qu'un traitement de surface de fibres de chrysotile (phosphatation) modifiait leur potentiel cancérogène (Van der Meeren et coll., 1992).

La composition chimique des fibres d'amiante intervient également pour rendre compte de leur pouvoir cancérogène. Dans une étude portant sur la tumorigénicité de divers échantillons de chrysotile, il a été observé qu'une modification préalable de la composition chimique des fibres (solubilisation du magnésium par traitement acide) s'accompagnait d'une diminution de la cancérogénicité (Monchaux et coll., 1981).

En résumé, le mécanisme d'action des fibres d'amiante est complexe. L'ensemble des données montre un potentiel génotoxique mis en évidence par des lésions de l'ADN et des chromosomes. Le potentiel des fibres à provoquer une transformation néoplasique des cellules dépendra, outre de la dose, des caractéristiques physiques et physico-chimiques des fibres.

Rayonnements ionisants

Jusqu'à ces dernières années, le dogme central de la radiobiologie classique reposait sur un modèle biologique simple. L'ADN était considéré comme la cible essentielle des rayonnements ionisants. Un dépôt d'énergie au niveau du noyau de la cellule peut entraîner des lésions au niveau de l'ADN, qui si elles sont incomplètement ou imparfaitement réparées, peuvent se traduire par une modification du patrimoine génétique de la cellule. Ces altérations constituent la première étape vers la transformation cancéreuse lorsqu'elles surviennent dans des cellules somatiques (figure 2.6).

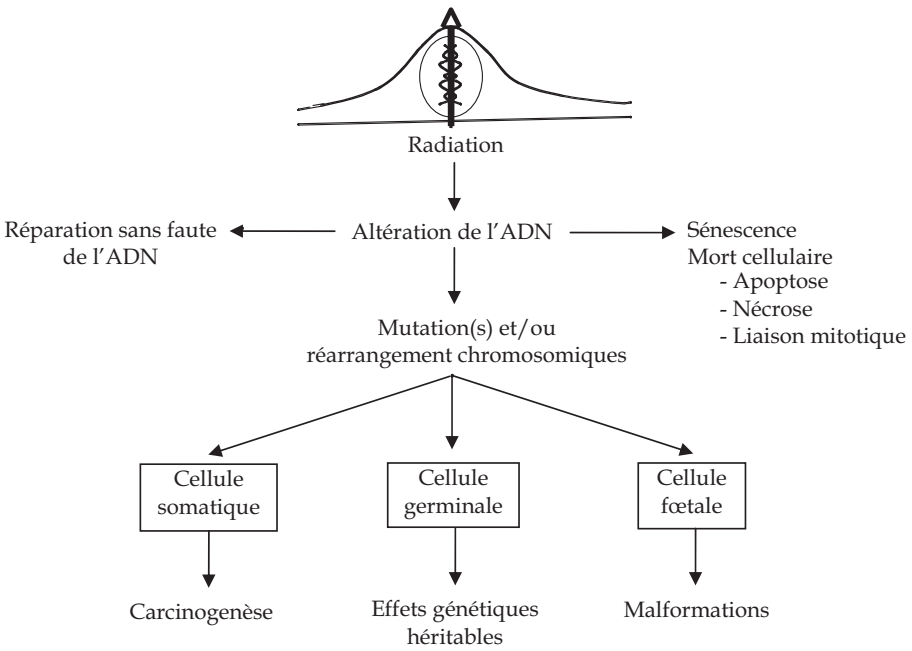


Figure 2.6 : Dogme classique des effets biologiques d'une exposition aux rayonnements ionisants au niveau de la cellule

Cependant, durant les dernières décennies, de nombreux résultats indiquent que ce modèle n'est pas suffisant, et que d'autres effets « non ciblés » existent, y compris aux faibles doses et débits de dose (Little, 2006). Ces effets ont été mis en évidence par des études *in vitro* et *in vivo*. Ils mettent en œuvre des interactions cellulaires ou tissulaires. Plusieurs rapports récents ont fait la revue des connaissances sur ces différents effets (Gourmelon et coll., 2005 ; Tubiana et coll., 2005 ; *National Research Council*, 2005 ; Nénot et Sugier, 2006). Les paragraphes suivants en résument les principaux points.

Médiation intra-cytoplasmique

Des expériences *in vitro* reposent sur une irradiation très localisée d'une partie spécifique de la cellule à l'aide de micro-faisceaux. Ces expériences montrent qu'une irradiation cytoplasmique (ne touchant pas le noyau) peut induire des mutations de l'ADN, sans effet notable sur la survie des cellules. Ces résultats sous-tendent l'existence de médiateurs intra-cytoplasmiques impliqués dans l'induction de lésions ou dans la réparation de l'ADN.

Effet de proximité aux faibles doses (*bystander effect*)

Cet effet est défini comme l'induction d'effets biologiques dans des cellules qui n'ont pas été directement traversées par une particule chargée, mais qui se trouvaient à proximité des cellules touchées. Les effets induits peuvent être une augmentation de la fréquence de mutations ou une modification de l'expression de certains gènes. Plusieurs expérimentations ont permis de mettre en évidence ce phénomène :

- transfert de milieu de culture irradié : augmentation de la fréquence de mutations chez des cellules non irradiées placées dans un milieu de culture qui avait auparavant accueilli des cellules ayant reçu une irradiation alpha ;
- co-cultures : cultures de cellules sur les deux faces internes opposées d'une bouteille contenant un milieu de culture, la distance entre les deux faces étant supérieure au trajet d'une particule alpha. L'irradiation des cellules d'une face entraîne également une augmentation de la fréquence des mutations parmi les cellules de l'autre face (non irradiées) ;
- irradiation ciblée de cellules : irradiateur capable de bombarder des cellules avec des particules alpha avec une précision telle qu'il est possible de savoir exactement dans une culture cellulaire combien de cellules et lesquelles ont reçu une particule. Avec cet outil, les chercheurs ont pu montrer que les cellules voisines de cellules irradiées présentaient également une augmentation de la fréquence des mutations.

Ces résultats sous-tendent l'existence de médiateurs intra-cytoplasmiques, trans-membranaires et mêmes extra-cellulaires, capables d'induire une augmentation de la fréquence de mutations. Les effets de proximité n'ont été observés jusqu'à présent que pour les particules alpha et des micro-faisceaux de particules chargées, et à des doses faibles (lorsque peu de cellules sont traversées par une particule).

Réponse adaptative

Dès la fin des années 1990, certaines expérimentations ont montré que les effets d'une irradiation à forte dose d'une cellule (fréquence des mutations, remaniements chromosomiques…) étaient moins importants si cette cellule avait au préalable été soumise à une irradiation à faible dose. Ce phénomène de réponse adaptative semble être lié à une réduction du phénomène d'apoptose (mort cellulaire programmée). D'autres mécanismes pourraient agir via une stimulation du système de réparation de l'ADN. Aujourd'hui, il existe de nombreux résultats d'expérimentations animales montrant que des expositions prolongées à faibles débits peuvent induire une adaptation du système hématopoïétique. Il se produit alors une résistance relative. Ces expositions peuvent induire l'activation des fonctions immunitaires ; dans

les mêmes conditions d'exposition, des effets inhibiteurs de la croissance des tumeurs malignes, du développement des métastases et de la carcinogenèse en général, peuvent être constatés.

Instabilité génomique

Dans des modèles expérimentaux de cellules soumises à des rayonnements ionisants, les chromosomes deviennent parfois instables plusieurs générations cellulaires après l'irradiation. Une telle instabilité est constatée également dans le vieillissement ou à la suite d'un stress. Ce phénomène engendre des remaniements qui peuvent conduire à la perte ou au gain de segments de chromosomes et entraîner des variations du nombre de certains gènes. Il contribue ainsi à démasquer certaines mutations récessives, auparavant silencieuses et participant à la cancérogenèse. Une instabilité génomique radio-induite a été mise en évidence *in vivo* sur des lymphocytes d'individus irradiés. Des résultats *in vitro* semblent indiquer que des signaux en provenance de cellules irradiées peuvent stimuler des réarrangements chromosomiques dans des cellules qui n'étaient pas présentes lors de l'irradiation.

Modulation du système immunitaire

À fortes doses, l'exposition aux rayonnements ionisants conduit souvent à une immuno-suppression. Néanmoins, en plus de cet effet cytotoxique, les rayonnements peuvent déclencher un « signal de danger » qui peut influencer la réponse cellulaire d'ordre immunitaire. Les rayonnements ionisants se comporteraient donc plutôt comme un modulateur de l'immunité. Ces mécanismes pourraient être impliqués dans le phénomène de réponse adaptative.

En résumé, de nombreux résultats ont été obtenus au cours des dernières décennies, tant sur les mécanismes de réparation des lésions et de la réponse cellulaire que sur ceux de l'instabilité génétique et de la transformation. Ces résultats permettent de comprendre certains paramètres qui régissent certaines étapes des processus de mutagenèse et de carcinogenèse. Toutefois, ces mécanismes sont encore insuffisamment connus pour autoriser une description générale en fonction de la nature des rayonnements, des doses et des débits de dose. De plus, les implications éventuelles de ces mécanismes au niveau d'un tissu ou d'un organisme sont aujourd'hui inconnues. L'impact de ces mécanismes sur la relation entre le risque de cancer et l'exposition aux rayonnements ionisants aux faibles doses et débits de dose reste un sujet de controverse (Brenner et Sachs, 2006 ; Tubiana et coll., 2006).

Bibliographie

ACHANZAR WE, BRAMBILA EM, DIWAN BA, WEBBER MM, WAALKES MP. Inorganic arsenite-induced malignant transformation of human prostate epithelial cells. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 1888-1891

ADAMI HO, LIPWORTH L, TITUS-ERNSTOFF L, HSIEH CC, HANBERG A, et coll. Organochlorine compounds and estrogen-related cancers in women. *Cancer Causes Control* 1995, **6** : 551-566

ADAMSON IYR, BAKOWSKA J, BOWDEN DH. Mesothelial cell proliferation after instillation of long or short asbestos fibers into mouse lung. *Amer J Pathol* 1993, **142** : 1209-1216

AFONJA O, RAAKA BM, HUANG A, DAS S, ZHAO X, et coll. RAR agonists stimulate SOX9 gene expression in breast cancer cell lines: evidence for a role in retinoid-mediated growth inhibition. *Oncogene* 2002, **21** : 7850-7860

ANTILA E, MUSSALO-RAUHAMAA H, KANTOLA M, ATROSHI F, WESTERMARCK T. Association of cadmium with human breast cancer. *Sci Total Environ* 1996, **186** : 251-256

AYOTTE P, DEWAILLY E, BRISSON J. L'exposition aux composés organochlorés estrogéniques et le cancer du sein. *Bull Info Sante Envir (Quebec)* 1994, **5** : 1-3

BAROUKI R, MOREL Y. Repression of cytochrome P450 1A1 gene expression by oxidative stress: mechanisms and biological implications. *Biochem Pharmacol* 2001, **61** : 511-516

BENASSAYAG C, PERROT-APPLANAT M, FERRE F. Phytoestrogens as modulators of steroid action in target cells. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002, **777** : 233-248

BERTAZZI PA, ZOCCHETTI C, PESATORI AC, GUERCILENA S, SANARICO M, et coll. Ten-year mortality study of the population involved in the Seveso incident in 1976. *American Journal of Epidemiology* 1989, **129** : 1187-1200

BIRD MG, GREIM H, SNYDER R, RICE JM. International symposium: Recent advances in benzene toxicity. *Chem Biol Interact* 2005, **153-154** : 1-5

BLANKENSHIP A, MATSUMURA F. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced activation of a protein tyrosine kinase, pp60src, in murine hepatic cytosol using a cell-free system. *Mol Pharmacol* 1997, **52** : 667-675

BOTH K, HENDERSON DW, TURNER DR. Asbestos and erionite fibres can induce mutations in human lymphocytes that result in loss of heterozygosity. *Int J Cancer* 1994, **59** : 538-542

BOTH K, TURNER DR, HENDERSON DW. Loss of heterozygosity in asbestos-induced mutations in a human mesothelioma cell line. *Environ Molecular Mutagenesis* 1995, **26** : 67-71

BRAMA M, GNESSI L, BASCIANI S, CERULLI N, POLITI L, et coll. Cadmium induces mitogenic signaling in breast cancer cell by an ERalpha-dependent mechanism. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2007, **264** : 102-108

BRENNER DJ, SACHS RK. Estimating radiation-induced risks at very low doses: rationale for using a linear no-threshold approach. *Rad Environ Biophys* 2006, **44** : 253-256

BRETVELD RW, THOMAS CM, SCHEEPERS PT, ZIELHUIS GA, ROELEVELD N. Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted? *Reprod Biol Endocrinol* 2006, **4** : 30

CALLE EE, FRUMKIN H, HENLEY SJ, SAVITZ DA, THUN MJ. Organochlorines and breast cancer risk. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2002, **52** : 301-309

CARLSON DB, PERDEW GH. A dynamic role for the Ah receptor in cell signaling? Insights from a diverse group of Ah receptor interacting proteins. *J Biochem Mol Toxicol* 2002, **16** : 317-325

CASPER RF, QUESNE M, JOLIVET A, MILGROM E, SAVOURET JF. Resveratrol, a component of red wine, has antagonistic activity on the arylhydrocarbon receptor. *Mol Pharmacol* 1999, **56** : 784-790

CHEN CJ, WANG CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 1990, **50** : 5470-5474

COLLINS S, MARLETTA MA. Carcinogen-binding proteins. High-affinity binding sites for benzo[a]pyrene in mouse liver distinct from the Ah receptor. *Mol Pharmacol* 1984, **26** : 353-359

COUMOUL X, BAROUKI R. Génotoxicité des métabolites des oestrogènes et cancers. *Medecine/Sciences* 2002, **22** : 13-17

DARRO F, CAHEN P, VIANNA A, DECAESTECKER C, NOGARET JM, et coll. Growth inhibition of human in vitro and mouse in vitro and in vivo mammary tumor models by retinoids in comparison with tamoxifen and the RU-486 anti-progestagen. *Breast cancer research and treatment* 1998, **51** : 39-55

DAVIDSON NE. Environmental estrogens and breast cancer risk. *Current Opinion in Oncology* 1998, **10** : 475-478

DENISON MS, NAGY SR. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2003, **43** : 309-334

DIRY M, TOMKIEWICZ C, KOEHLE C, COUMOUL X, BOCK KW, et coll. Activation of the dioxin/aryl hydrocarbon receptor (AhR) modulates cell plasticity through a JNK-dependent mechanism. *Oncogene* 2006, **25** : 5570-5574

DIXON D, BOWSER AD, BADGETT A, HASEMAN JK, BRODY AR. Incorporation of bromodeoxyuridine (BrdU) in the bronchiolar-alveolar regions of the lungs following two inhalation exposures to chrysotile asbestos in strain A/J mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1995, **14** : 205-213

DOPP E, SCHIFFMANN D. Analysis of chromosomal alterations induced by asbestos and ceramic fibers. *Toxicol Lett* 1998, **96-97** : 155-162

DOPP E, SAEDLER J, STOPPER H, WEISS DG, SCHIFFMANN D. Mitotic disturbances and micronucleus induction in syrian hamster embryo fibroblast cells caused by asbestos fibers. *Environ Health Perspect* 1995, **103** : 268-271

DOPP E, SCHULER M, SCHIFFMANN D, EASTMOND DA. Induction of micronuclei, hyperdiploidy and chromosomal breakage affecting the centric/pericentric regions of chromosomes 1 and 9 in human amniotic fluid cells after treatment with asbestos and ceramic fibers. *Mutat Res* 1997, **377** : 77-87

DRISCOLL KE. Effects of fibres on cell proliferation, cell activation and gene expression. *In* : Mechanisms of fibre carcinogenesis. KANE AB, BOFFETTA P, SARACCI R, WILBOURN JD (eds). IARC Scientific Publications 1999, **140** : 73-98

EASTMOND DA, MONDRALA ST, HASEGAWA L.Topoisomerase II inhibition by myeloperoxidase-activated hydroquinone: a potential mechanism underlying the genotoxic and carcinogenic effects of benzene. *Chem Biol Interact* 2005, **153-154** : 207-216

EISINGER F, ALBY N, BREMOND A, DAUPLAT J, ESPIE M, et coll. Recommendations for medical management of women with genetic risk of developing breast and/or ovarian cancer: the INSERM-FNCLCC ad hoc committee. *Annales de génétique* 1999, **42** : 51-64

ESKENAZI B, MOCARELLI P, WARNER M, CHEE WY, GERTHOUX PM, et coll. Maternal serum dioxin levels and birth outcomes in women of Seveso, Italy. *Environmental Health Perspectives* 2003, **111** : 947-953

FEIGE JN, GELMAN L, ROSSI D, ZOETE V, MÉTIVIER R, et coll. The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator that promotes adipogenesis. *J Biol Chem*. 2007, **282** : 19152-19166

FRUEH FW, HAYASHIBARA KC, BROWN PO, WHITLOCK JPJR.Use of cDNA microarrays to analyze dioxin-induced changes in human liver gene expression. *Toxicol Lett* 2001, **122** : 189-203

GOUÉDARD C, BAROUKI R, MOREL Y. Dietary polyphenols increase paraoxonase 1 gene expression by an aryl hydrocarbon receptor-dependent mechanism. *Mol Cell Biol* 2004, **24** : 5209-5222

GOURMELON P, BARBEY P, BARESCUT JC, BOUVILLE A, CANCIO D, et coll. Les conséquences sanitaires des contaminations internes chroniques par des radionucléides. Avis sur le rapport CERI « Etudes des effets sanitaires de l'exposition aux faibles doses de radiations ionisantes à des fins de radioprotection » et recommandations de l'IRSN. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Rapport DRPH n°2005-20. IRSN, Fontenay aux Roses, 2005. http://www.irsn.org.

HEI TK, PIAO CQ, HE ZY, VANNAIS D, WALDREN CA. Chrysotile fiber is a strong mutagen in mammalian cells. *Cancer Res* 1992, **52** : 6305-6309

HIRABAYASHI Y. p53-dependent gene profiling for reactive oxygen species after benzene inhalation: special reference to genes associated with cell cycle regulation. *Chem Biol Interact* 2005, **153-154** : 165-170

HUANG C, KE Q, COSTA M, SHI X. Molecular mechanisms of arsenic carcinogenesis. *Mol Cell Biochem* 2004, **255** : 57-66

IARC. Benzene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, vol. 7, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1974 : 203-221

ISKANDER K, JAISWAL AK. Quinone oxidoreductases in protection against myelogenous hyperplasia and benzene toxicity. *Chem Biol Interact* 2005, **153-154** : 147-57

JAGA K. What are the implications of the interaction between DDT and estrogen receptors in the body? *Med Hypotheses* 2000, **54** : 18-25

JAURAND MC, LEVY F. Effets cellulaires et moléculaires de l'amiante. *Med Sci* 1999, **15** : 1370-1378

JAURAND MC. Mechanisms of fiber-induced genotoxicity. *Environ Health Perspect* 1997, **105** : 1073-1084

JAURAND MC. Use of in-vitro genotoxicity and cell transformation assays to evaluate the potential carcinogenicity of fibres. *In* : Mechanisms of fibre carcinogenesis. KANE AB, BOFFETTA P, SARACCI R, WILBOURN JD (eds). IARC Scientific Publications 1999, **140** : 55-72

JENSEN CG, JENSEN LCW, RIEDER CL, COLE RW, AULT JG. Long crocidolite asbestos fibers cause polyploidy by sterically blocking cytokinesis. *Carcinogenesis* 1996, **17** : 2013-2021

JENSEN CG, WATSON M. Inhibition of cytokinesis by asbestos and synthetic fibres. *Cell Biol Intl* 1999, **23** : 829-840

JOHNSON MD, KENNEY N, STOICA A, HILAKIVI-CLARKE L, SINGH B, et coll. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med* 2003, **9** : 1081-1084

JORDAN VC, MITTAL S, GOSDEN B, KOCH R, LIEBERMAN ME. Structure-activity relationships of estrogens. *Environmental Health Perspectives* 1985, **61** : 97-110

KANE AB. Mechanisms of mineral fibre carcinogenesis. *In* : Mechanisms of fibre carcinogenesis. KANE AB, BOFFETTA P, SARACCI R, WILBOURN JD (eds). IARC Scientific Publications 1999, **140** : 11-34

KEY T, REEVES G. Organochlorines in the environment and breast cancer. *BMJ (Clinical Research ed)* 1994, **308** : 1520-1521

KOGEVINAS M. Human health effects of dioxins: cancer, reproductive and endocrine system effects. *Hum Reprod Update* 2001, **7** : 331-339

KORTENKAMP A. Breast cancer, oestrogens and environmental pollutants: a re-evaluation from a mixture perspective. *International Journal of Andrology* 2006, **29** : 193-198

LACASSAGNE A. Apparition de cancers de la mamelle chez, la souris mâle soumise à des injections de folliculine. *CR Acad Sci* 1932, **195** : 630-632

LADEN F, HUNTER DJ. Environmental risk factors and female breast cancer. *Annual Review of Public Health* 1998, **19** : 101-123

LAN Q, ZHANG L, LI G, VERMEULEN R, WEINBERG RS, et coll. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science* 2004, **306** : 1774-1776

LECHNER JF, TOKIWA T, LAVECK M, BENEDICT WF, BANKS-SCHLEGEL S, et coll. Asbestos-associated chromosomal changes in human mesothelial cells. *Proc Natl Acad Sci* 1985, **82** : 3884-3888

LECUREUR V, FERREC EL, N'DIAYE M, VEE ML, GARDYN C, GILOT D, FARDEL O. ERK-dependent induction of TNFalpha expression by the environmental contaminant benzo(a)pyrene in primary human macrophages. *FEBS Lett* 2005, **579** : 1904-1910

LEWIS DR, SOUTHWICK JW, OUELLET-HELLSTROM R, RENCH J, CALDERON RL. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect* 1999, **107** : 359-365

LIEHR JG. Hormone-associated cancer: mechanistic similarities between human breast cancer and estrogen-induced kidney carcinogenesis in hamsters. *Environmental Health Perspectives* 1997, **105** (suppl 3) : 565-569

LIEHR JG. Genotoxicity of the steroidal oestrogens oestrone and oestradiol: possible mechanism of uterine and mammary cancer development. *Hum Reprod Update* 2001, **7** : 273-281

LIEHR JG, AVITTS TA, RANDERATH E, RANDERATH K. Estrogen-induced endogenous DNA adduction: possible mechanism of hormonal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, **83** : 5301-5305

LITTLE JB. Lauriston S Taylor lecture: non targeted effects of radiation: implications for low-dose exposures. *Health Phys* 2006, **91** : 416-426

MARCHAND A, TOMKIEWICZ C, MARCHANDEAU JP, BOITIER E, BAROUKI R, GARLATTI M. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces insulin-like growth factor binding protein-1 gene expression and counteracts the negative effect of insulin. *Mol Pharmacol* 2005, **67** : 444-452

MASSAAD C, BAROUKI R. An assay for the detection of xenoestrogens based on a promoter containing overlapping EREs. *Environ Health Perspect* 1999, **107** : 563-566

MATTHEWS J, ZACHAREWSKI T. Differential binding affinities of PCBs, HO-PCBs, and aroclors with recombinant human, rainbow trout (Onchorhynkiss mykiss), and green anole (Anolis carolinensis) estrogen receptors, using a semi-high throughput competitive binding assay. *Toxicol Sci* 2000, **53** : 326-339

MCELROY JA, SHAFER MM, TRENTHAM-DIETZ A, HAMPTON JM, NEWCOMB PA. Cadmium exposure and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006, **98** : 869-873

MCGAVRAN PD, BRODY AR. Chrysotile inhalation induces tritiated thymisine incorporation by epithelial cells of distal bronchioles. *Am J Respir Cell Biol* 1989, **1** : 231-235

MEPLAN C, MANN K, HAINAUT P. Cadmium induces conformational modifications of wild-type p53 and suppresses p53 response to DNA damage in cultured cells. *J Biol Chem* 1999, **274** : 31663-31670

MITRA AK, FARUQUE FS, AVIS AL. Breast cancer and environmental risks: where is the link? *Journal of Environmental Health* 2004, **66** : 24-32

MONCHAUX G, BIGNON J, JAURAND MC, LAFUMA J, SEBASTIEN P, et coll. Mesotheliomas in rats following inoculation with acid-leached chrysotile asbestos and other mineral fibres. *Carcinogenesis* 1981, **2** : 229-236

N'DIAYE M, LE FERREC E, LAGADIC-GOSSMANN D, CORRE S, GILOT D, et coll. Aryl hydrocarbon receptor- and calcium-dependent induction of the chemokine CCL1 by the environmental contaminant benzo[a]pyrene. *J Biol Chem* 2006, **281** : 19906-19915

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). Board on Radiation Effects Research. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR, VII Report, phase II. Washington, DC, National Academy of Science, 2005

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. Report on Carcinogens, Ninth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program 2000.

NÉNOT JC, SUGIER A. Synthèse par l'IRSN des rapports de l'UNSCEAR - période 2003-2007. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay aux Roses. Documents de Doctrine et Synthèse, IRSN 2006-74. Septembre 2006. http://www.irsn.org.

NESATYY VJ, AMMANN AA, RUTISHAUSER BV, SUTER MJ. Effect of cadmium on the interaction of 17beta-estradiol with the rainbow trout estrogen receptor. *Environmental Science & Technology* 2006, **40** : 1358-1363

OHTAKE F, BABA A, TAKADA I, OKADA M, IWASAKI K, et coll. Dioxin receptor is a ligand-dependent E3 ubiquitin ligase. *Nature*. 2007, **446** : 562-566

OHTAKE F, TAKEYAMA K, MATSUMOTO T, KITAGAWA H, YAMAMOTO Y, et coll. Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. *Nature*. 2003, **423** : 545-550

PARK JY, SHIGENAGA MK, AMES BN. Induction of cytochrome P4501A1 by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin or indolo(3,2-b)carbazole is associated with oxidative DNA damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996, **93** : 2322-2327

PERDEW GH, HOLLENBACK CE. Analysis of photoaffinity-labeled aryl hydrocarbon receptor heterogeneity by two-dimensional gel electrophoresis. *Biochemistry* 1990, **29** : 6210-6214

PESATORI AC, CONSONNI D, BACHETTI S, ZOCCHETTI C, BONZINI M, et coll. Short- and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident". *Ind Health* 2003, **41** : 127-138

PHILIPP R, HUGHES AO. Morbidity and soil levels of cadmium. *International Journal of Epidemiology* 1982, **11** : 257-260

POLKOWSKI K, MAZUREK AP. Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data. *Acta Pol Pharm* 2000, **57** : 135-155

POSER I, RAHMAN Q, LOHANI M, YADAV S, BECKER HH, et coll. Modulation of genotoxic effects in asbestos-exposed primary human mesothelial cells by radical scavengers, metal chelators and a glutathione precursor. *Mutat Res* 2004, **559** : 19-27

RIVEDAL E, WITZ G. Benzene metabolites block gap junction intercellular communication. Role in hematotoxicity and leukemia? *Chem Biol Interact* 2005, **153-154** : 257-260

ROWLANDS JC, GUSTAFSSON JA. Aryl hydrocarbon receptor-mediated signal transduction. *Crit Rev Toxicol* 1997, **27** : 109-134

RUSYN I, PETERS JM, CUNNINGHAM ML. Modes of action and species-specific effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate in the liver. *Crit Rev Toxicol* 2006, **36** : 459-479

SAFE S, MCDOUGAL A. Mechanism of action and development of selective aryl hydrocarbon receptor modulators for hormone-dependent cancers. *Int J Oncol* 2002, **20** : 1123-1128

SAFE SH, ZACHAREWSKI T. Organochlorine exposure and risk for breast cancer. *Progress in Clinical and Biological Research* 1997, **396** : 133-145

SAVOURET JF, ANTENOS M, QUESNE M, XU J, MILGROM E, et coll. 7-ketocholesterol is an endogenous modulator for the Aryl hydrocarbon Receptor. *J Biol Chem* 2001, **276** : 3054-3059

SETCHELL KD, ZIMMER-NECHEMIAS L, CAI J, HEUBI JE. Exposure of infants to phytoestrogens from soy-based infant formula. *Lancet* 1997, **350** : 23-27

SETCHELL KD, ZIMMER-NECHEMIAS L, CAI J, HEUBI JE. Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1998, **68** : 1453S-1461S

SHUKLA A, GULUMIAN M, HEI TK, KAMP D, RAHMAN Q, et coll. Multiple roles of oxidants in the pathogenesis of asbestos-induced diseases. *Free Radic Biol Med* 2003, **34** : 1117-1129

SMITH MT, VERMEULEN R, LI G, ZHANG L, LAN Q, et coll. Use of 'Omic' technologies to study humans exposed to benzene. *Chem Biol Interact* 2005, **153-154** : 123-127

SMITH MT. The mechanism of benzene-induced leukemia: a hypothesis and speculations on the causes of leukemia. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 1219-1225

SNEDEKER SM. Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environmental Health Perspectives* 2001, **109** (suppl 1) : 35-47

STAREK A. Estrogens and organochlorine xenoestrogens and breast cancer risk. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2003, **16** : 113-124

STOICA A, KATZENELLENBOGEN BS, MARTIN MB. Activation of estrogen receptor-alpha by the heavy metal cadmium. *Mol Endocrinol* 2000, **14** : 545-553

SWANECK GE, FISHMAN J. Covalent binding of the endogenous estrogen 16 alpha-hydroxyestrone to estradiol receptor in human breast cancer cells: characterization and intranuclear localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, **85** : 7831-7835

TAPIERO H, BA GN, TEW KD. Estrogens and environmental estrogens. *Biomed Pharmacother* 2002, **56** : 36-44

TIJET N, BOUTROS PC, MOFFAT ID, OKEY AB, TUOMISTO J, POHJANVIRTA R. Aryl hydrocarbon receptor regulates distinct dioxin-dependent and dioxin-independent gene batteries. *Mol Pharmacol* 2006, **69** : 140-153

TUBIANA M, AURENGO A, AVERBECK D, BONNIN D, LEGUEN B, et coll. Dose effect relationship and the estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionising radiation. Académie Nationale de Médecine, Institut de France-Académie des Sciences. Joint Report n°2, March 30, 2005. Edition Nucléon, Paris, 2005

TUBIANA M, AURENGO A, AVERBECK D, MASSE R. Recent reports on the effects of low doses of ionising radiation and its dose-effect relationship. *Rad Environ Biophys* 2006, **44** : 245-251

UPADHYAY D, PANDURI V, GHIO A, KAMP DW. Particulate matter induces alveolar epithelial cell DNA damage and apoptosis: role of free radicals and the mitochondria. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003, **29** : 180-187

VAN DER MEEREN A, FLEURY J, NEBUT M, MONCHAUX G, JANSON X, et coll. Mesothelioma in rats following intrapleural injection of chrysotile and phosphorylated chrysotile (chrysophosphate). *Int J Cancer* 1992, **50** : 937-942

VAUGHAN AT, BETTI CJ, VILLALOBOS MJ, PREMKUMAR K, CLINE E, JIANG Q, DIAZ MO. Surviving apoptosis: a possible mechanism of benzene-induced leukemia. *Chem Biol Interact* 2005, **153-154** : 179-185

VERMEULEN R, LAN Q, ZHANG L, GUNN L, MCCARTHY D, et coll. Decreased levels of CXC-chemokines in serum of benzene-exposed workers identified by array-based proteomics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, **102** : 17041-17046

WANG NS, JAURAND MC, MAGNE L, KHEUANG L, PINCHON MC, et coll. The interactions between asbestos fibers and metaphase chromosomes of rat pleural mesothelial cells in culture. A scanning and transmission electron microscopic study. *Am J Pathol* 1987, **126** : 343-349

WEISS C, FAUST D, DURK H, KOLLURI SK, PELZER A, et coll. TCDD induces c-jun expression via a novel Ah (dioxin) receptor-mediated p38-MAPK-dependent pathway. *Oncogene* 2005, **24** : 4975-4983

WIDERAK M, GHONEIM C, DUMONTIER MF, QUESNE M, CORVOL MT, et coll. The aryl hydrocarbon receptor activates the retinoic acid receptoralpha through SMRT antagonism. *Biochimie* 2005, **88** : 387-397

WOLFF MS, WESTON A. Breast cancer risk and environmental exposures. *Environmental health perspectives* 1997, **105** (suppl 4) : 891-896

WORMKE M, STONER M, SAVILLE B, WALKER K, ABDELRAHIM M, et coll. The aryl hydrocarbon receptor mediates degradation of estrogen receptor alpha through activation of proteasomes. *Mol Cell Biol* 2003, **23** : 1843-1855

WU J, LIU W, KOENIG K, IDELL S, BROADDUS VC. Vitronectin adsorption to chrysotile asbestos increases fiber phagocytosis and toxicity for mesothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000, **279** : L916-L923

YEGLES M, SAINT-ETIENNE L, RENIER A, JANSON X, JAURAND MC. Induction of metaphase and anaphase/telophase abnormalities by asbestos fibers in rat pleural mesothelial cells in vitro. *Amer J Respir Cell Mol Biol* 1993, **9** : 186-191

YEGLES M, JANSON X, DONG HY, RENIER A, JAURAND MC. Role of fibre characteristics on cytotoxicity and induction of anaphase/telophase aberrations in rat pleural mesothelial cells in vitro. Correlations with in vivo animal findings. *Carcinogenesis* 1995, **16** : 2751-2758

YOON BI, HIRABAYASHI Y, KAWASAKI Y, KODAMA Y, KANEKO T, et coll. Aryl hydrocarbon receptor mediates benzene-induced hematotoxicity. *Toxicol Sci* 2002, **70** : 150-156

Principaux constats et propositions

L'examen des mécanismes d'action des cancérogènes chimiques et physiques permet de dégager quelques points communs. En effet, l'exposition à ces composés provoque au niveau de la cellule et de l'organisme un stress qui comporte une réponse adaptative spécifique et une réponse adaptative générale.

Parmi les réponses spécifiques, on peut citer l'activation de la réparation de l'ADN par les génotoxiques et l'induction du métabolisme des xénobiotiques par les composés chimiques. Il est à noter que cette réaction adaptative est globalement bénéfique à l'échelle de l'organisme mais peut comporter une composante toxique. Ainsi, certains métabolites des xénobiotiques sont extrêmement toxiques. Certaines réponses cellulaires sont assez générales et sont retrouvées pour de nombreuses substances exogènes : il en est ainsi de l'induction de l'apoptose, de la réaction inflammatoire et du stress oxydant. Dans tous les exemples cités précédemment, une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) a été soulignée. Ceci ne veut pas dire que le stress oxydant constitue le mécanisme unique ou même un mécanisme essentiel de cancérogénicité. Il pourrait simplement constituer un cofacteur jouant un rôle adaptatif et néfaste dont l'importance peut dépendre de la nature de chaque substance.

Enfin, il existe des mécanismes propres à chaque substance cancérogène qui sont sans doute essentiels pour expliquer les caractéristiques spécifiques de leur cancérogénicité, notamment la sélectivité tissulaire.

L'examen des différents mécanismes d'action révèle également que de nombreux composés exercent à la fois des effets génotoxiques (directs ou indirects) et des effets non génotoxiques. Il en est ainsi du benzène et de ses métabolites, de l'irradiation et de la dioxine qui outre ses effets sur la signalisation cellulaire, provoque un stress oxydant lui-même à l'origine de génotoxicité. Par ailleurs, alors que les efforts passés ont été consacrés à l'étude des effets des toxiques de l'environnement sur l'initiation et la promotion des cancers, des travaux récents s'intéressent aux effets de ces composés sur la progression des tumeurs, notamment leurs propriétés invasives et leur capacité à métastaser.

Utilité et difficultés de la toxicologie mécanistique

L'objectif des travaux dans le domaine environnement-santé est d'établir une relation entre un facteur environnemental et l'apparition ou l'aggravation

d'un cancer. Des études épidémiologiques sont nécessaires et peuvent se focaliser dans un premier temps sur des populations particulièrement exposées que ce soit pour des raisons professionnelles, accidentelles ou géographiques. La difficulté est par la suite de généraliser la notion de risque à la population générale exposée à de faibles doses.

Pour établir de telles relations, une difficulté majeure consiste à identifier et à mesurer l'exposition. Cette exposition ayant pu se produire des années auparavant, il s'agit de pouvoir obtenir une quantification fiable de cette exposition. Il peut s'agir de quantités résiduelles d'un composé chimique ou d'un effet biologique persistant. Cette étape est difficile et fragilise nombre de travaux.

Par ailleurs, la toxicité rapportée peut être due à des mélanges de composés, et il n'est pas aisé de savoir quel est le composé (ou le groupe de composés) responsable de l'effet.

Il est ainsi nécessaire d'établir la vraisemblance biologique d'un effet cancérogène, dans le but de définir le véritable risque engendré. La contribution de la toxicologie n'est pas équivalente dans toutes les études, mais elle est incontournable lorsque les critères d'ordre épidémiologique ne sont pas suffisamment puissants.

La toxicologie et la mise en évidence des mécanismes d'action des substances toxiques exogènes jouent également un rôle important pour la recherche de marqueurs d'exposition, pour les travaux de prédiction d'un effet toxique, et interviennent dans un objectif de prévention. Dans ce cadre, une bonne connaissance des mécanismes d'action a un rôle économique pour permettre aux industriels d'éviter de diffuser des composés potentiellement dangereux.

En résumé, l'abord mécanistique permet :
- l'établissement de la vraisemblance biologique de la relation cause-effet ;
- une démarche de toxicologie prédictive ;
- une approche préventive en santé publique ;
- l'apport d'un intérêt économique certain pour les industriels.

Des travaux sur les mécanismes d'action d'un polluant ou d'un facteur de l'environnement sont conduits dans des systèmes modèles. Les études chez l'animal sont souvent utilisées mais leur pertinence par rapport à la situation chez l'homme est parfois mise en cause ou non établie. Dans le domaine de la pathologie tumorale, des manipulations génétiques permettent de modéliser les cancers. Des modèles *ex vivo* ou *in vitro* provenant d'échantillons humains sont utilisés mais critiqués puisque, justement, ce ne sont pas des études sur organismes entiers. Toutefois, leur intérêt est réel, en raison de leurs apports sur la connaissance des mécanismes de cancérogenèse. Il est souvent nécessaire de disposer d'un faisceau d'arguments pour conforter la relation entre les propriétés biologiques d'un facteur de l'environnement et son rôle dans l'apparition des cancers. Il faut cependant souligner que la connaissance du

mode d'action permet de mieux savoir si des observations faites chez l'animal sont transposables à l'homme.

Questions et défis à venir de la toxicologie expérimentale

Les questions qui ont été abordées jusqu'ici nous ont enseigné que pour étudier le mode d'action de polluants, à l'aide de systèmes cellulaires ou avec des animaux, ou pour étudier leurs interactions avec les composés du milieu biologique, il est indispensable de disposer d'échantillons bien caractérisés aux plans physique, chimique et physico-chimique. Il est également nécessaire de connaître leur lien avec les polluants présents dans l'environnement, car les traitements destinés à produire des échantillons pour les expérimentations sont susceptibles de les modifier. Cela nécessite la collaboration avec des chercheurs appartenant à différentes disciplines, tant dans le domaine de la physique ou de la chimie que dans les sciences biologiques.

Les effets des expositions chroniques à de faibles doses de polluants demeurent un problème non résolu de même que les effets des mélanges puisque la plupart des contaminations sont multiples. Nous savons peu de choses sur les effets de mélanges, et sur les interactions entre les modes d'action (synergie, opposition, indépendance). Ceci est crucial pour certains contaminants qui sont souvent associés (pesticides et dioxines) ou de contaminants associés à des particules (constituants de particules atmosphériques). Enfin, il semble que de nombreux polluants ont des effets multiples et il est nécessaire d'envisager l'ensemble des mécanismes possibles (exemple du cadmium qui est aussi un perturbateur endocrinien). Des travaux récents indiquent que même lorsque différents polluants ont le même récepteur, leurs effets peuvent diverger dans la mesure où le mode d'activation du récepteur dépend de la nature et de la concentration du ligand.

Les développements industriels et agricoles font constamment apparaître de nouveaux composés. Il est essentiel de pouvoir étudier les effets de ces composés sur l'homme et les mécanismes éventuels de leur toxicité. Idéalement, on devrait pouvoir prédire cette toxicité. Ainsi, les nano-matériaux, les retardateurs de flamme, certains composés phytosanitaires provoquent des inquiétudes qui peuvent être confirmées ou levées par des analyses scientifiquement validées.

La détermination des mécanismes d'action des cancérogènes pourra bénéficier d'un ensemble de technologies :
• approches classiques d'étude de l'absorption, distribution et métabolisme des toxiques ;
• utilisation de modèles biologiques cellulaires ou animaux, notamment les « animaux humanisés » qui devraient être plus représentatifs de la situation humaine ;

• travaux sur de grandes cohortes de patients notamment pour des études exploitables d'interaction gènes-environnement ;
• biologie structurale qui permet de comprendre les interactions des polluants avec leurs cibles protéiques cellulaires ;
• techniques haut débit, génomique, protéomique, métabolomique qui permettent une analyse à grande échelle des effets moléculaires des cancérogènes potentiels ;
• biologie de systèmes qui permet d'intégrer ces informations dans un modèle mathématique global.

Ces approches sont complémentaires et devraient conduire à une vision plus intégrée des effets des polluants cancérogènes qui permettrait de répondre aux défis soulevés par la toxicologie prédictive.

II

Cancer du poumon

3

Classification histologique et pathologie moléculaire

La plupart des cancers du poumon sont des carcinomes (les autres types histologiques représentent moins de 1 % des cas). Ces carcinomes se développent à partir de l'épithélium bronchique des voies respiratoires larges et moyennes, et des alvéoles pulmonaires (figure 3.1).

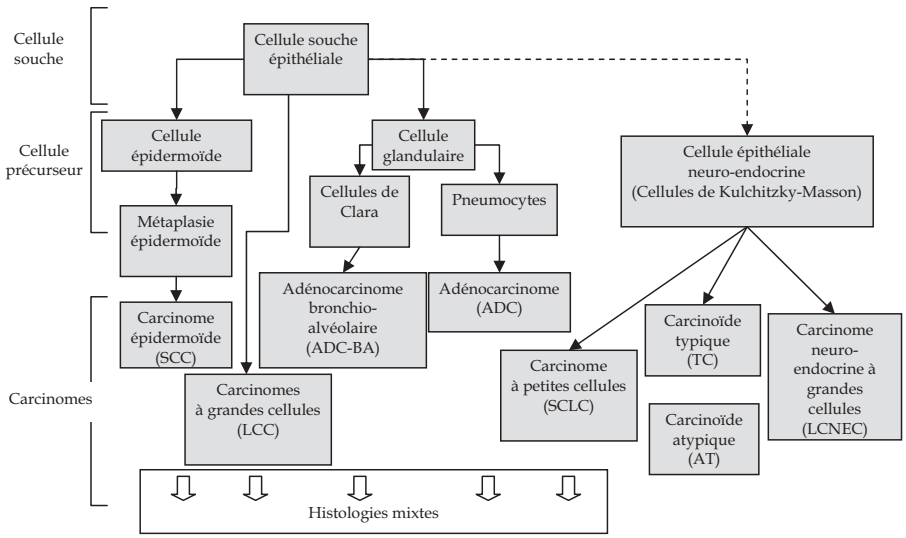


Figure 3.1 : Histo-pathogenèse des carcinomes broncho-pulmonaires

Ce modèle montre les filiations entre les différents types de cellules de l'épithélium broncho-pulmonaire et les carcinomes qui en dérivent. La flèche en pointillé illustre le caractère hypothétique de la filiation entre la cellule précurseur des carcinomes neuro-endocrine et les cellules-souches de l'épithélium.

Histologie

Les cancers du poumon sont classés en deux grandes catégories : les carcinomes dits « non-à petites cellules » (*Non-Small Cell Lung Carcinomas*, NSCLC), qui dérivent des cellules souches épithéliales de la muqueuse broncho-pulmonaire, et les carcinomes dits « à petites cellules » (*Small Cell Lung Carcinoma*, SCLC) qui regroupent plusieurs catégories de cancers présentant des caractéristiques morphologiques, histologiques et ultrastructurales communes, dont en particulier la présence de granules neurosécréteurs et une importante activité mitotique.

Les NSCLC représentent 80 % des cas, et peuvent adopter une architecture épidermoïde (*Squamous Cell Carcinoma*, SCC), glandulaire (*AdenoCarcinoma*, ADC) ou indifférenciée (*Large Cell Carcinoma*, LCC), selon l'étiologie et la localisation dans l'arbre bronchique. L'histologie de l'arbre bronchique et pulmonaire se caractérise par le passage progressif d'un type d'épithélium à l'autre au fur et à mesure des ramifications. L'épithélium de type trachéal, pseudo-stratifié, cilié et contenant des cellules caliciformes, devient de moins en moins haut dans les bronches segmentaires pour céder la place, dans les bronchioles terminales, à un épithélium cylindrique simple, dépourvu de cellules caliciformes et caractérisé par un type cellulaire spécialisé, la cellule de Clara. Les bronchioles terminales s'ouvrent sur les alvéoles pulmonaires, tapissées de pneumocytes de type I et II. Le SCC se développe à partir de l'épithélium bronchique pseudo-stratifié par un processus de métaplasie épidermoïde, suivi d'une séquence hyperplasie-dysplasie-carcinome. Les carcinomes broncho-alvéolaires se développent principalement à partir de la muqueuse à cellules de Clara des petites bronchioles périphériques. La transformation des pneumocytes de type I et II donne naissance à des adénocarcinomes. La proportion des différents types histologiques diffère en fonction du sexe et de l'exposition au tabac. Les SCC représentent 44 % des cancers du poumon chez l'homme et 25 % chez la femme, et sont le type dominant de cancers chez les gros fumeurs. Les chiffres sont inverses pour les ADC, qui représentent 28 % des cancers chez l'homme et 42 % chez la femme.

L'origine, la diversité et la typologie des tumeurs neuro-endocrines restent un sujet de débat. On pense que ces tumeurs dérivent de cellules-précurseurs spécifiques présentant des caractéristiques neuro-endocrines (cellules de Kulchitzky-Masson). Au sens strict, le terme SCLC ne s'applique qu'à une catégorie de tumeurs dont les cellules sont pauvres en cytoplasme, avec une chromatine d'apparence granuleuse, une activité mitotique élevée et de grandes plages de nécrose. Les autres types de tumeurs neuro-endocrines sont les carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules (*Large Cell NeuroEndocrine Carcinomas*, LCNEC), les carcinoïdes typiques (*Typical Carcinoïd*, TC) et les

carcinoïdes atypiques (*Atypical Carcinoïds*, AT). Ces deux derniers types se distinguent par leur activité mitotique (plus faible pour les TC que pour les AT). Les carcinomes neuro-endocrines sont fortement associés au tabagisme, ont une croissance très rapide, une bonne réponse initiale à la chimiothérapie (conséquence probable de leur activité mitotique élevée) et une tendance très marquée à la formation de métastases.

Les cancers du poumon sont souvent hétérogènes sur le plan histologique, avec des variations d'apparence d'un champ microscopique à l'autre. On distingue des entités hybrides tels que des carcinomes adénosquameux et des carcinomes pleïomorphes. On trouve aussi des structures typiques de différenciation neuro-endocrine dans 10 à 20 % des SCC, ADC et LCC. Sur le plan moléculaire, ces tumeurs hybrides apparaissent comme étant clonales : on pense donc qu'elles dérivent de l'expansion d'une seule cellule transformée. Cette observation illustre le caractère plastique de la différenciation des cancers du poumon, ainsi que l'absence de frontières nettes entre les différents types histologiques.

Cancérogenèse moléculaire

Les cancers broncho-pulmonaires se développent selon un processus multi-étapes, caractérisé par une progression vers le phénotype invasif d'une ou d'un petit nombre de cellules « initiées » par l'acquisition d'altérations génétiques leur conférant un avantage prolifératif (Hanahan et Weinberg, 2000). De nombreux agents cancérogènes professionnels ou environnementaux, comme ceux présents dans la fumée du tabac, peuvent induire l'initiation des cellules bronchiques ou alvéolaires et favoriser leur progression. Ces agents affectent souvent l'arbre broncho-pulmonaire dans son ensemble (ainsi que, dans le cas de la fumée du tabac, l'ensemble des voies aéro-digestives supérieures) et peuvent « initier » de façon indépendante des cellules distantes les unes des autres, donnant naissance à plusieurs lésions primaires concomitantes. Ce phénomène est décrit sous le nom de « cancérogenèse de champ » (*Field Carcinogenesis*).

Comme dans la plupart des cancers, les carcinomes broncho-pulmonaires acquièrent au cours de leur développement une variété d'altérations génétiques (mutations, amplifications géniques, pertes d'allèles, instabilités chromosomiques) et épigénétiques (surexpression des gènes, extinction de l'expression par hyperméthylation des promoteurs) (Yokota et Kohno, 2004). La fréquence et le type des altérations diffèrent d'une histologie à l'autre (figure 3.2). Cependant, quel que soit le type histologique, les mêmes voies sont souvent affectées par des mécanismes différents. On peut donc proposer que ces voies jouent un rôle fondamental dans la morphogenèse, les

réponses au stress et la régénération après lésion de l'épithélium broncho-pulmonaire normal, définissant un « carrefour régulatoire » qui intègre prolifération, apoptose, différenciation et réponses aux lésions de l'ADN (figure 3.3). La conséquence biologique principale de ces altérations est de découpler ces mécanismes les uns des autres. Dès lors, la cellule affectée devient capable de proliférer au-delà de sa limite réplicative normale, de se maintenir en vie dans des conditions où la physiologie normale entraîne une mort cellulaire, d'éviter l'engagement dans les voies de différenciation terminale, et de se développer selon des schémas de différenciation altérés. Ces effets ne sont pas propres aux carcinomes broncho-pulmonaires : les mécanismes en question sont impliqués de façon très générale dans tous les types de cancers épithéliaux. Ce qui fait la particularité des carcinomes broncho-pulmonaires tient à une double caractéristique : la plasticité histologique de l'épithélium broncho-pulmonaire, décrite plus haut, qui confère à cet épithélium une forme d'instabilité tissulaire s'exprimant par la formation fréquente de métaplasies, et le poids particulier des facteurs de risque environnementaux, notamment de la fumée du tabac, qui agissent non seulement comme mutagènes mais aussi comme facteurs de remodelage de l'épithélium bronchique.

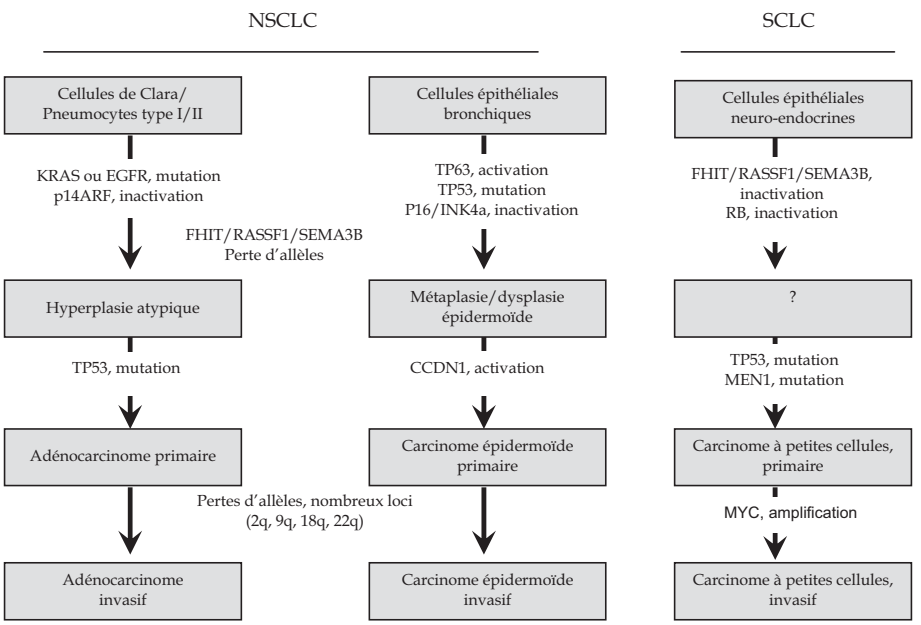


Figure 3.2 : Altérations moléculaires communes dans les carcinomes broncho-pulmonaires

Ce schéma montre les altérations génétiques fréquentes au cours de la progression des NSCLC (adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes) et des SCLC.

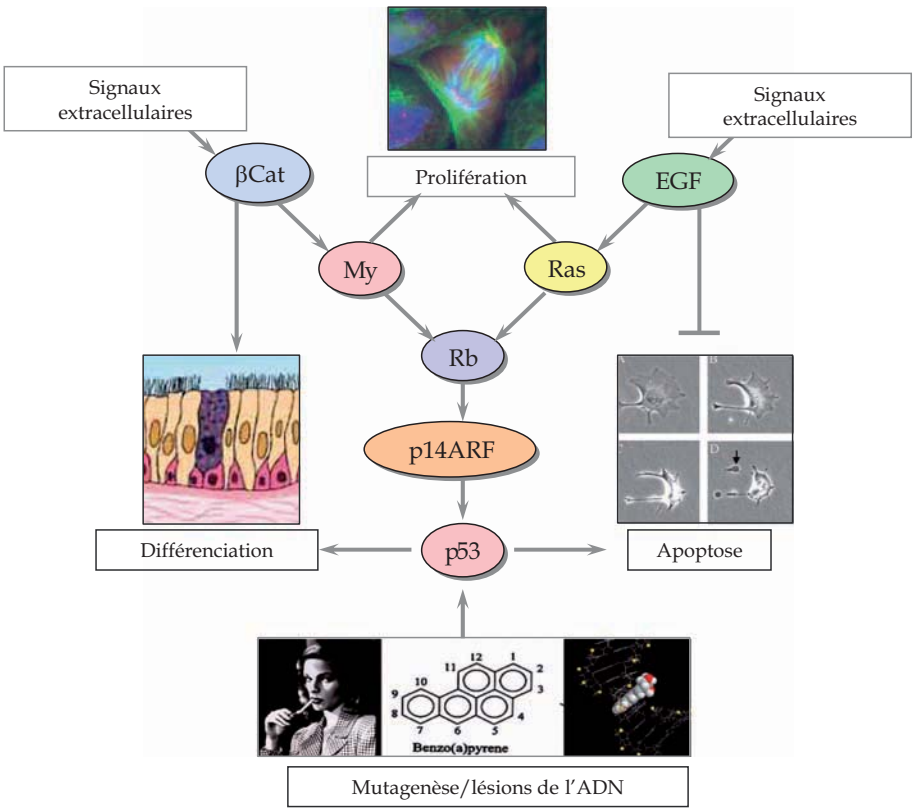


Figure 3.3 : Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse broncho-pulmonaire

Les principaux composants des voies de signalisation altérées dans les carcinomes broncho-pulmonaires sont représentés. Ces facteurs coopèrent les uns avec les autres pour réguler quatre grands processus biologiques : la prolifération cellulaire, l'apoptose, la différenciation (et la sénescence), et la réponse aux mutagènes (lésions de l'ADN). Ce modèle met en évidence le rôle de deux voies de signalisation, la voie EGFR/Ras et la voie Bêta-Caténine (βCat)/Myc. Il montre aussi le rôle intégrateur de p53, au carrefour des voies de prolifération, d'apoptose, de différenciation et de réponse aux mutagènes. Les mutations fréquentes dans les carcinomes broncho-pulmonaires contribuent à découpler ces différentes voies les unes des autres, facilitant la prolifération et la survie cellulaire, particulièrement dans les tissus exposés à des agents cancérogènes environnementaux (tels que ceux présents dans la fumée du tabac).

Mutations de TP53

L'altération génétique la plus fréquente est la mutation du gène suppresseur TP53 (chromosome 17p13). Son produit, la protéine p53, est un facteur de transcription apparenté à une famille de protéines essentielles à la différenciation et à la morphogenèse épithéliale, mais spécialisé dans la réponse à un large spectre de stress physiques, chimiques ou biochimiques. P53 est un médiateur essentiel de la réponse des cellules aux expositions à des agents

cancérogènes, capable d'entraîner l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN ou l'apoptose en fonction du type cellulaire, du degré de différenciation, de la nature et de l'intensité du stress. Cette protéine occupe une position centrale dans le « carrefour de régulation » décrit plus haut. Son rôle de « capteur » des modifications environnementales en fait un acteur de premier plan dans la régulation de la stabilité génétique et tissulaire de l'épithélium broncho-pulmonaire.

Les mutations de TP53 sont principalement des substitutions faux-sens qui inactivent la protéine en empêchant son repliement dans une conformation active (Pfeifer et coll., 2002). On détecte des mutations de TP53 dans 50 % des NSCLC et dans plus de 70 % des SCLC.

Dans les SCC des gros fumeurs, la fréquence des mutations peut dépasser 80 %. Chez ces derniers, on retrouve des mutations dans les métaplasies ainsi que dans l'épithélium non pathologique : la mutation précède, en quelque sorte, la formation de la tumeur. En revanche, dans les ADC des femmes non-fumeuses, les fréquences décrites dans la littérature varient entre 25 et 50 % et on pense que ces mutations apparaissent à un stade plus tardif de la progression tumorale. Chez les fumeurs, la nature chimique de la mutation constitue souvent une « signature moléculaire » des agents mutagènes de la fumée du tabac, tels que le benzo(a)pyrène et d'autres hydrocarbures polycycliques aromatiques (Le Calvez et coll., 2005). Dans la cellule exposée, ces agents subissent une bio-activation qui génère des métabolites capables de se fixer sur l'ADN de façon covalente. Les métabolites du benzo(a)pyrène se fixent préférentiellement sur certaines guanines, et ces mêmes guanines sont fréquemment mutées dans les cancers des fumeurs. Cette « signature » moléculaire n'est pas présente dans les cancers des non-fumeurs.

En dépit de nombreux travaux, l'impact de la mutation de TP53 sur le pronostic et sur la prédiction des réponses thérapeutiques n'a pas été évalué de manière satisfaisante. Vu l'hétérogénéité des mutations et la diversité des cancers, la plupart des études menées à ce jour manquent de puissance statistique pour tirer des conclusions significatives.

Dérégulation de TP63 et TP73

Les deux autres membres de la famille TP53, TP63 et TP73, sont exprimés de façon complexe au cours de la morphogenèse et de la différenciation de l'arbre bronchique. Malgré leur ressemblance structurale et biochimique avec TP53, ces deux gènes ne sont pas des suppresseurs de tumeurs typiques. Ils sont néanmoins impliqués, au moins comme co-facteurs, dans la carcinogenèse bronchique. La protéine p63 est un facteur décisif dans la différenciation épidermoïde et son expression est indispensable à la formation de l'épithélium pluri-stratifié. Cette protéine est surexprimée (parfois en conséquence de l'amplification du gène, localisé en 3q28) dans les métaplasies de

la muqueuse bronchique et dans tous les SCC. Elle constitue un bon marqueur histologique du compartiment épidermoïde des tumeurs présentant une histologie mixte. Le rôle de p73 est moins bien compris : cette protéine joue un double rôle dans la différenciation et la réponse au stress de nombreux types cellulaires (différenciation neuronale, épithéliale). Il est possible que certaines formes mutées de p53 interfèrent avec les protéines p63 et/ou p73, modifiant leurs activités. Cette interaction pourrait être à la base d'un effet pro-oncogénique (« gain-de-fonction ») de certains mutants, observé expérimentalement, mais dont la signification physiopathologique reste un sujet de débat.

Altérations de EGFR

Les altérations du récepteur de l'EGF (*Epidermal Growth Factor*) – EGFR –, aussi décrit sous les acronymes HER1 et ERBB1, sont fréquentes dans les adénocarcinomes, en particulier chez les non-fumeurs. Ce récepteur transmembranaire contient un domaine tyrosine-kinase intracellulaire et est stimulé par une famille de ligands comprenant, entre autres, l'EGF, le TGF-alpha (*Transforming Growth Factor alpha*), l'amphiréguline, l'épiréguline, et la betacelluline. Il appartient à une famille de quatre récepteurs de structure et de fonction apparentées (HER 1 à 4). Leur activation induit une cascade de transduction du signal modulant la prolifération, la survie, l'adhésion, la migration, la différenciation des cellules épithéliales et l'angiogenèse. Sur le plan moléculaire, la fixation du ligand entraîne la dimérisation des récepteurs (y compris la formation d'hétérodimères avec d'autres membres de la famille HER), l'activation de la tyrosine kinase et l'auto-phosphorylation de résidus tyrosine des récepteurs dimérisés. Ces phosphotyrosines constituent des sites de liaison pour des molécules de transduction du signal intracellulaire. Le signal de prolifération cellulaire est principalement dépendant du recrutement de complexes entre les protéines adaptatrices Grb2 et Sos qui fournissent une connexion avec les protéines de la famille Ras et la cascade des RAF/MAP kinases. Les effets anti-apoptotiques favorisant la survie cellulaire sont médiés, entre autres, à travers l'activation de la kinase cellulaire Akt (ou protéine kinase B).

Des mutations de l'EGFR sont détectables dans près de 50 % des ADC chez les sujets non-fumeurs (Shigematsu et Gazdar, 2006). À ce jour, la littérature mondiale fait état de 2 500 tumeurs analysées, et porte sur près de 500 mutations détectées. Ces mutations sont d'origine somatique et apparaissent en des sites précis des exons 18 à 21. Les mutations les plus fréquentes (représentant plus de 80 % de toutes les mutations décrites) sont des délétions de 2 à 6 codons dans l'exon 19, conservant le cadre de lecture, et la substitution d'une arginine en leucine au codon 858 dans l'exon 21. Des mutations ponctuelles dans l'exon 18 (codon 179) et des insertions dans l'exon 20, sont plus rarement observées. Ces différentes mutations affectent la structure de

boucles protéiques encadrant le domaine de liaison de l'ATP qui constitue le site actif de l'enzyme (Lynch et coll., 2004). Elles entraînent une activation constitutive de la kinase, avec des différences d'effet en fonction de la nature et de la position de la mutation. D'autres modes d'activation oncogénique sont également décrits, tels que l'amplification génique ou la surexpression. Il semble que la mutation de l'EGFR soit un événement précoce dans la cancérogenèse chez les non-fumeurs. Les mécanismes de mutagenèse responsables de ces mutations ne sont pas connus, on sait cependant que les mutations de l'EGFR sont associées à l'altération de voies de sauvegarde et de maintien de l'intégrité génomique dont la voie p53 (Mounawar et coll., 2007).

Mutations de KRAS

Les mutations des membres de la famille RAS (HRAS, KRAS2, NRAS) sont communes dans de nombreux types de cancers. Dans les cancers broncho-pulmonaires, 90 % de ces mutations affectent le gène *KRAS*. Elles sont presque systématiquement localisées au codon 12. Cette mutation est détectable dans 20 à 30 % des ADC et plus rarement dans les SCC.

Les protéines Ras jouent un rôle de relais et d'amplificateur des signaux intracellulaires déclenchés par l'activation des récepteurs tyrosine kinase tels que l'EGFR. Dans les cellules normales au repos, Ras est présente à la face cytoplasmique de la membrane plasmique sous une forme inactive, liée au GDP. Suite à la stimulation par un signal extracellulaire, Ras est recrutée au niveau du récepteur et interagit avec des facteurs d'échange des nucléotides guanidiques entraînant sa conversion en une forme active, liée au GTP. L'hydrolyse du GTP ramène l'activité au niveau de base et la répétition rapide de ce cycle permet la démultiplication intracellulaire du signal généré par l'activation du récepteur. La mutation au codon 12 bloque la protéine Kras2 en configuration active, entraînant la production d'un signal constitutif, indépendant de l'activation des récepteurs en amont. En accord avec cette observation, les mutations de KRAS interviennent généralement dans les tumeurs dépourvues de mutations de l'EGFR. En effet, les deux protéines agissent de façon séquentielle dans les mêmes cascades et les conséquences de ces mutations pourraient donc être au moins partiellement identiques.

Le type moléculaire des mutations au codon 12 de KRAS diffère en fonction de l'histoire tabagique du patient : les mutations G vers T dominent chez les fumeurs (comme les mutations de TP53 induites par le benzo(a)pyrene), alors que les mutations G vers A sont plus fréquentes chez les non-fumeurs (Le Calvez et coll., 2005). De plus, les mutations de KRAS semblent prédominer dans les ADC des fumeurs et des ex-fumeurs, à la différence des mutations de l'EGFR, que l'on trouve principalement chez les non-fumeurs. Cette observation suggère que les mêmes voies de signalisation pro-oncogéniques

peuvent être activées de façon différente en fonction de l'étiologie et de l'histoire naturelle du cancer.

Altérations de la voie Rb

La protéine Rb, produit du gène du rétinoblastome RB1 (chromosome 13q14), est la clé de voûte d'une voie signalétique systématiquement altérée dans les cancers pulmonaires. Ce suppresseur de tumeurs agit comme facteur limitant pour contrôler la progression des cellules dans les phases G1 et S du cycle cellulaire. L'inactivation de ce « garde-barrière » est donc un exercice obligé pour mettre en place un processus de prolifération intempestive. Les mécanismes les plus communs sont la perte d'expression de RB1, l'extinction du gène *INK4* (aussi décrit sous l'acronyme CDKN2a, chromosome 9p21) par méthylation de son promoteur, et la surexpression de la Cycline D1, produit du gène *CCND1* (chromosome 11q13), souvent consécutive à l'amplification génique. Ces trois facteurs agissent de façon séquentielle dans la même cascade et régulent l'inhibition de Rb par phosphorylation. INK4 code pour p16, un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes qui phosphorylent et inactivent Rb à la transition entre la phase G1 et la phase S du cycle cellulaire. La Cycline D1 est une des principales cyclines associées à ces kinases. La perte de l'expression de p16, l'amplification de CCND1 et l'inactivation de Rb ont donc essentiellement les mêmes conséquences et ne sont donc pas additives. Le locus INK4 est un site fréquent de perte d'allèles. De plus, dans les SCC des fumeurs, l'allèle résiduel est souvent hyper-méthylé, entraînant une inactivation fonctionnelle de l'expression de p16.

Inactivation de p14ARF

Le locus INK4/CDKN2a possède une structure complexe : il contient, en plus des séquences codant pour p16, un cadre de lecture pour une autre protéine, p14ARF, impliquée dans la répression de la prolifération par un mécanisme distinct de celui de p16. Dans la plupart des cas, la délétion du locus INK4 inactive à la fois p16 et p14ARF. Dans d'autres cancers, l'une ou l'autre protéine peut être inactivée de façon spécifique, suite à la méthylation différentielle des promoteurs qui gouvernent leur expression. La protéine p14ARF interagit avec Mdm2, le principal régulateur de la stabilité et de l'activité de p53. En se fixant à Mdm2, p14ARF stabilise p53 et induit une suppression de la prolifération cellulaire. Ce mécanisme fonctionne dans les cellules normales comme « garde-fou » contre la prolifération cellulaire intempestive ou excessive. Dès lors, p14ARF constitue donc une pièce centrale du carrefour de régulation décrit à la figure 3.3.

Voie Wnt/BetaCatenine/MYC

Les facteurs de la famille Wnt sont des protéines sécrétées impliquées dans la régulation de la prolifération, de la morphogenèse, de l'adhésion cellulaire, de la différenciation et de l'apoptose. Ils se lient à une famille de récepteurs de surface, Frizzled (Fzl), dont la stimulation induit une cascade signalétique impliquant la stabilisation de la beta-Caténine, sa translocation dans le noyau et l'activation des facteurs de transcription TCF, avec pour résultat l'augmentation de l'expression de nombreux gènes dont MYC et *CCND1*. Cette cascade est souvent activée dans de nombreux cancers, notamment dans les cancers du foie et du colon-rectum. Les composants de cette cascade sont aussi altérés dans la cancérogenèse pulmonaire, mais de façon très hétérogène. La mutation de la beta-Caténine est un événement plutôt rare, de même que la mutation de son régulateur APC, quel que soit le type histologique. En revanche, l'amplification de MYC (8q21-23) est détectée dans près de 10 % des SCLC, et est particulièrement fréquente dans les stades pré-invasifs (30 %). Cette amplification pourrait être associée au caractère hautement mitotique de ces lésions.

Pertes d'allèles en 3p

Une des altérations génétiques les plus communes dans les carcinomes broncho-pulmonaires, quel que soit leur type histologique, est la perte d'allèles dans la région p14-23 du chromosome 3, observée dans près de 80 % des NSCLC et des SCLC. Cette région chromosomique contient plusieurs candidats gènes-suppresseurs, dont *FHIT*, *RASSF1* et *SEMA3B*. *FHIT* (*Fragile Histidine Triad*) est localisé dans une région chromosomique hautement fragile, propice à la formation de délétions sous l'effet direct des agents cancérogènes de la fumée du tabac. Le gène *FHIT* code une protéine possédant une activité ADP-hydroxylase, dont la fonction exacte est inconnue. Elle pourrait intervenir dans la régulation des niveaux de nucléotides intracellulaires et exercer des effets multiples, tant sur l'activation de nombreuses voies où des nucléotides sont impliqués que dans le contrôle de la synthèse d'ADN. La protéine codée par *RASSF1* est un régulateur négatif de l'activité des membres de la famille RAS. L'allèle résiduel est souvent hyper-méthylé, avec pour effet la perte quasi-totale de l'expression du gène. L'impact exact sur la dérégulation de Ras reste à évaluer. *SEMA3B* code la Sémaphorine 3B, une protéine sécrétée impliquée dans la neurogenèse et la morphogenèse épithéliale. Ici aussi, les informations moléculaires sont trop fragmentaires pour comprendre la contribution exacte de ces altérations à la cancérogenèse bronchique. Il est possible que l'altération fréquente de cette région soit une simple conséquence de l'extrême fragilité du locus FHIT sous l'effet des agents cancérogènes du tabac, et constitue en quelque sorte une « signature » moléculaire de l'exposition tabagique.

Altérations de *MEN1*

Le gène *MEN1*, localisé sur le chromosome 11q13, code la Ménine, une protéine très particulière qui fonctionne comme un modulateur de facteurs de transcription mitogéniques tels que JunD ou AP1. La mutation de *MEN1* est associée à une activité mitogénique élevée. La transmission héréditaire d'un allèle MEN1 muté est responsable de la néoplasie endocrine multiple de type 1, un syndrome autosomal dominant caractérisé par la formation de lésions néoplasiques de la glande parathyroïde, du tissu endocrine entéro-pancréatique, et de la glande pituitaire antérieure. Des mutations somatiques et des pertes d'allèles de *MEN1* sont observées dans la majorité des carcinoïdes bronchiques atypiques, mais pas dans les tumeurs neuro-endocrines de haut grade. Il s'agit de la seule altération génétique connue à ce jour qui distingue les SCLC des NSCLC.

Biomarqueurs et impact clinique

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer dans le monde, avec plus d'un million de décès par an pour un total de 1,2 millions de cancers diagnostiqués. Cette mortalité très élevée découle du caractère généralement tardif du diagnostic autant que de la relative inefficacité des traitements. En effet, les données du programme SEER[3] (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) pour la période 1996-2004 indiquent qu'environ 25 % des cancers du poumon et des bronches sont diagnostiqués à un stade régional (atteinte ganglionnaire sans métastases) et 50 % à un stade avancé (stade à distance, tumeurs métastasiques). Les résultats de la première étude de survie du réseau Francim donnent, respectivement chez l'homme et la femme, une survie relative à 5 ans standardisée sur l'âge, de 12 et 16 % (Bossard et coll., 2007). Si les données de survie du SEER selon le stade montrent que la survie relative à 5 ans pour les cancers localisés (tumeur sans extension ganglionnaire ni métastase) est d'environ 50 %, elle reste encore faible pour les stades plus avancés : stade régional (20,6 %) et stade à distance (2,8 %).

Les protocoles de traitement actuels sont basés sur la résection chirurgicale, accompagnée ou non d'une chimiothérapie adjuvante. L'essai clinique IALT (*International Adjuvant Lung Therapy*) a récemment démontré un bénéfice faible mais réel de la chimiothérapie impliquant les dérivés du platine. Les protocoles les plus communément appliqués font intervenir des combinaisons du cisplatine avec la gemcitabine, l'irinotecan, les taxanes, ou la vinorelbine (Filipits et coll., 2007).

3. Les données sont consultables sur le site du SEER : http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html

Malgré des progrès récents dans la connaissance des mécanismes moléculaires, il reste urgent d'identifier et de valider des biomarqueurs pour la détection précoce des cancers et pour la prédiction des réponses thérapeutiques. Un progrès important dans ce sens est la mise en évidence de l'impact des mutations de l'EGFR chez les non-fumeurs. En effet, ces cancers montrent généralement des réponses favorables à une nouvelle classe d'agents de thérapie ciblée, les inhibiteurs de tyrosine kinase tels que l'erlotinib ou le gefinitib (Giaccone et Rodriguez, 2005). Même si ces agents ne sont efficaces que pour une petite catégorie de patients, leurs effets démontrent l'intérêt de l'identification d'autres biomarqueurs de la réponse clinique permettant de mieux adapter les traitements aux caractéristiques de chaque cancer. En ce qui concerne la détection précoce, la mise en évidence de mutations spécifiques associées au étapes précoces de la cancérogenèse (et caractéristiques de différents mécanismes de mutagenèse) représente un espoir considérable (Hung et coll., 2005). Le principal problème est de mettre au point des stratégies pour la détection et l'évaluation de ces altérations dans des biopsies de très petite taille, dans des cellules exfoliées obtenues par lavages bronchiques, ou par l'étude des fragments d'ADN contenus dans les expectorations (Wang et coll., 2006).

Bibliographie

BOSSARD N, VELTEN M, REMONTET L, BELOT A, MAAROUF N, et coll. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer* 2007 **43** : 149-160

FILIPITS M, HADDAD V, SCHMID K, HUYNH A, DUNANT A, et coll. Multidrug resistance proteins do not predict benefit of adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: International Adjuvant Lung Cancer Trial Biologic Program. *Clin Cancer Res* 2007, **13** : 3892-3898

GIACCONE G, RODRIGUEZ JA. EGFR inhibitors: what have we learned from the treatment of lung cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2005, **2** : 554-561

HANAHAN D, WEINBERG RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000, **100** : 57-70

HUNG RJ, VAN DER HO, TAVTIGIAN SV, BRENNAN P, BOFFETTA P, AND HASHIBE M. Perspectives on the molecular epidemiology of aerodigestive tract cancers. *Mutat Res* 2005, **592** :102-118

LE CALVEZ F, MUKERIA A, HUNT JD, KELM O, HUNG RJ, et coll. TP53 and KRAS mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smokers. *Cancer Res* 2005, **65** : 5076-5083

LYNCH TJ, BELL DW, SORDELLA R, GURUBHAGAVATULA S, OKIMOTO RA, et coll. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004, **350** : 2129-2139

MOUNAWAR M, MUKERIA A, LE CALVEZ F, HUNG RJ, RENARD H, et coll. Patterns of EGFR, HER2, TP53, and KRAS mutations of p14arf expression in non-small cell lung cancers in relation to smoking history. *Cancer Res* 2007, **67** : 5667-5672

PFEIFER GD, DENISSENKO MF, OLIVIER M, TRETYAKOVA N, HECHT SS, HAINAUT P. Tobacco smoke carcinogens, DNA-damage and p53 mutations in smoking-associated lung cancers. *Oncogene* 2002, **21** : 7435-7451

SHIGEMATSU H, GAZDAR A. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2005, **118** : 257-262

WANG YC, HSU HS, CHEN TP, CHEN JT. Molecular diagnostic markers for lung cancer in sputum and plasma. *Ann N Y Acad Sci* 2006, **1075** : 179-184

YOKOTA J, KOHNO T. Molecular footprints of human lung cancer progression. *Cancer Sci* 2004, **95** : 197-204

4

Incidence et évolution

Fréquent dans les pays riches comme dans les pays pauvres, le cancer du poumon est dans le monde le cancer le plus fréquent chez l'homme bien avant les cancers de la prostate, de l'estomac et du côlon-rectum.

Incidence dans le monde

D'après les données compilées par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) à partir des données d'incidence[4] recueillies par les registres de cancer, les taux d'incidence des cancers du poumon les plus élevés sont observés dans certains états d'Amérique du Nord. Fréquemment, l'incidence (taux standardisé sur la population mondiale) y est supérieure à 70 pour 100 000 habitants et par an (personne année -pa-) chez l'homme, toujours plus élevée dans la population noire et plus faible dans la population hispanique. Chez la femme, l'incidence est plus faible mais très souvent supérieure à 30 pour 100 000 habitants. Les taux les plus faibles se rencontrent dans certaines régions d'Afrique. En Asie, la situation est très contrastée, les taux rapportés variant entre 8 et 55 pour 100 000 habitants chez l'homme. Les taux d'incidence observés en Europe sont plus stables et se situent à un niveau intermédiaire, entre 40 et 60 pour 100 000 pa chez l'homme et 10 et 20 pour 100 000 pa chez la femme, les taux les plus élevés étant rapportés dans certaines régions d'Italie et en Écosse. Les taux relevés en France se situent dans la moyenne européenne (Ferlay et coll., 2007).

Incidence en France

En France, en 2000, les taux d'incidence du cancer du poumon pour l'homme et pour la femme (taux standardisés sur la population mondiale)

4. Incidence (taux d'incidence) : nombre de nouveaux cas d'une maladie apparue pendant un intervalle de temps donné par rapport au nombre total d'individus présents dans la population étudiée et non malades au début de l'intervalle de temps considéré. L'incidence peut être exprimée en taux brut ou en taux standardisés sur la population mondiale (définie par l'OMS selon ses classes d'âges).

étaient respectivement de 52,2 et 8,6 pour 100 000 pa, correspondant à un nombre de 23 152 et 4 591 cas, et à un *sex-ratio* de 6,1. Cette localisation se situe ainsi au 2e rang de fréquence chez l'homme, après le cancer de la prostate et au 4e rang chez la femme (Remontet et coll., 2003).

La figure 4.1 représente l'évolution de l'incidence (et de la mortalité) du cancer du poumon en France en fonction de l'âge dans les deux sexes.

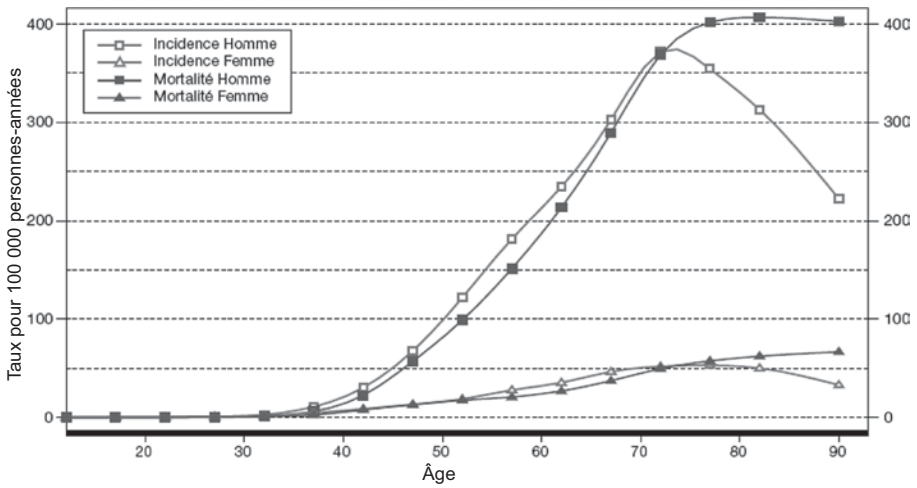


Figure 4.1 : Incidence (taux brut) et mortalité estimées par âge pour l'année 2000 (d'après Remontet et coll., 2003)

L'âge médian lors du diagnostic est de 67 ans chez l'homme et 68 ans chez la femme. L'incidence est maximale à l'âge de 70 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme.

Le taux d'incidence varie peu géographiquement, d'un facteur 1,4 chez l'homme et 1,7 chez la femme. Parmi les départements français couverts par un registre des cancers, l'incidence la plus élevée est observée dans les départements de l'Est et du Nord du territoire national (Bas-Rhin, Haut-Rhin, Doubs, Somme) et les plus bas dans le Sud du pays (Tarn, Hérault) (Remontet et coll., 2003 ; Elstein et coll., 2006).

Tendances de l'incidence dans le monde

En France comme dans le monde, deux faits marquants ont caractérisé l'évolution récente de l'incidence du cancer du poumon dans la majorité des études : une évolution contraire en fonction du sexe (augmentation chez les

femmes et stabilité voire diminution chez les hommes) et une importance relative croissante des adénocarcinomes par rapport aux formes épidermoïdes, fait constaté en Europe, aux États-Unis et au Japon (Parkin et coll., 2002).

Les données d'incidence rapportées de différentes régions du monde documentent de manière quasi-convergente une baisse de l'incidence du cancer du poumon chez les hommes. Seuls quelques pays du Sud et de l'Est de l'Europe constatent à l'inverse dans les années les plus récentes une poursuite de l'augmentation d'incidence. La variation annuelle est de –1,8 % entre 1983 et 2000 d'après les données d'incidence du registre de Hong-Kong (Au et coll., 2004), la baisse la plus forte (–3,8 %/an) étant observée pour les cancers épidermoïdes. Des données provenant du registre chinois de Tianjin rapportent des résultats sensiblement différents. Dans cette région du monde, l'évolution de l'incidence entre 1981 et 2000 a été similaire dans les 2 sexes, augmentation jusqu'en 1990 et stables depuis (Chen et coll., 2006).

Dans toutes les régions du monde, la proportion d'adénocarcinomes est plus importante chez les femmes que chez les hommes (Pauk et coll., 2005).

Aux États-Unis, le nombre de cancers du poumon chez les femmes a augmenté dès les années 1940 pour dépasser le nombre de cancers du sein à la fin des années 1980. Les données du programme SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) permettent de distinguer trois périodes : augmentation forte de l'incidence jusque dans les années 1990, augmentation modérée entre 1990 et 2000 (augmentation des adénocarcinomes et stabilisation des formes épidermoïdes) et amorce d'une décroissance depuis le début des années 2000 des deux types histologiques : adénocarcinomes et formes épidermoïdes (Jemal et coll., 2005).

Les données du registre de Hong-Kong rapportent une augmentation jusqu'à 1988 due essentiellement aux adénocarcinomes (variation annuelle +5,9 %) et une baisse après cette date (Au et coll., 2004).

En Europe, l'augmentation du cancer du poumon chez les femmes est plus récente, constatée dans plusieurs registres (en Tchéquie, Italie, Allemagne), et les taux d'incidence standardisés sont encore relativement bas (inférieurs à 10 pour 100 000 pa) (Janout et coll., 2004 ; Crocetti et coll., 2004 ; Becker et coll., 2007, *Airt Working Group*, 2006).

Tendances de l'incidence en France

L'incidence du cancer du poumon a augmenté de façon constante ces dernières années. L'augmentation a été beaucoup plus importante chez la femme

(variation annuelle : +4,36 %) que chez l'homme (+0,58 %) (figure 4.2). Le risque de cancer du poumon chez la femme a été multiplié par 5 entre la cohorte née en 1953 et celle née en 1913. Pour autant, le nombre de cancers chez la femme restait encore en l'an 2000 bien inférieur (n = 4 591) à celui des hommes (n = 23 152). L'interprétation de ces tendances en France souffre de l'absence d'analyse par sous-type histologique.

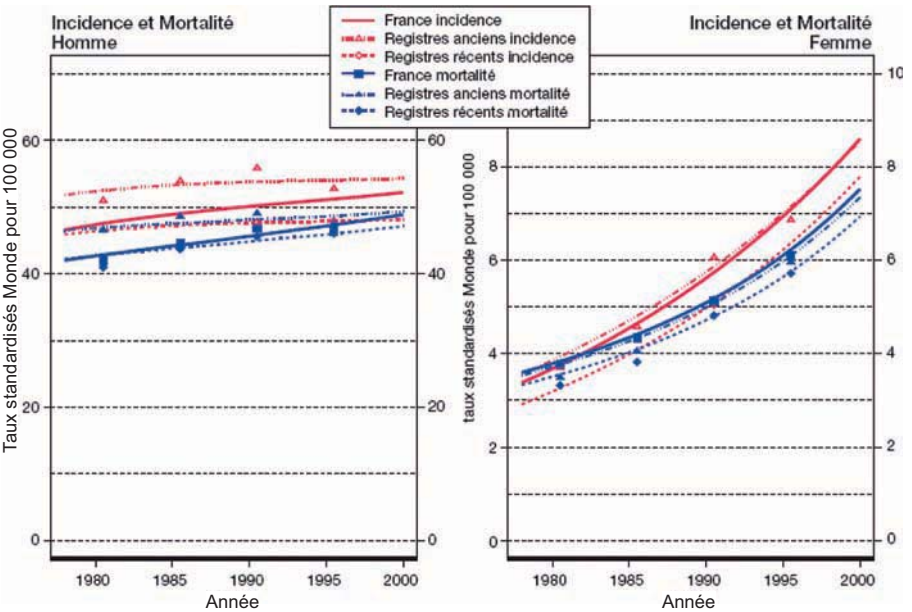


Figure 4.2 : Tendance chronologique (d'après Remontet et coll., 2003)

Dans toutes les études, les évolutions de l'incidence du cancer du poumon ont été rapprochées des modifications de consommation de tabac. L'ampleur de l'accélération du risque chez les femmes constatée ces dernières années a fait poser l'hypothèse d'une susceptibilité génétique particulière chez ces dernières.

Bibliographie

AIRT WORKING GROUP. Italian cancer figures-report 2006: 1 Incidence, mortality and estimates. *Epidemiol Prev* 2006, **30** (1 suppl 2) : 8-10, 12-28, 30-101

AU JS, MANG OW, FOO W, LAW SC. Time trends of lung cancer incidence by histologic types and smoking prevalence in Hong-Kong 1983-2000. *Lung Cancer* 2004, **45** : 143-152

BECKER N, ALTENBURG HP, STEGMAIER C, ZIEGLER H. Report on trends of incidence (1970-2002) and mortality (1952-2002) from cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007, **133** : 23-35

CHEN K, WANG PP, SUN B, PERRUCIO A, POWER D, et coll. Twenty-years secular changes in sex specific lung cancer incidence rates in urban Chinese population. *Lung Cancer* 2006, **51** : 13-19

CROCETTI E, CAPOCACCIA R, CASELLA C, GUZZINATI S, FERRETTI S, et coll. Population-based incidence and mortality cancer trends (1086-1997) from the network of Italian cancer registries. *Eur J Cancer Prev* 2004, **13** : 287-295

EILSTEIN D, QUOIX E, HEDELIN G. Incidence of lung cancer in Bas-Rhin, France: Trend and projection for 2014. *Rev Mal Resp* 2006, **23** : 117-125

FERLAY J, AUTIER P, BONIOL M, HEANUE M, COLOMBET M, BOYLE P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; **18** : 581-592

JANOUT V, SIROKY P, NOVAK J, CIZEK L, KOUKALOVA H, BESKA F. Lung cancer incidence in the Czech Republic : a time-trend study. *Onkologie* 2004, **27** : 376-379

JEMAL A, WARD E, THUN MJ. Contempary lung cancer trends among U.S. women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 582-585

PAUK N, KUBIK A, ZATLOUKAL P, KREPELA E. Lung cancer in women. *Lung Cancer* 2005, **48** : 1-9

PARKIN DM, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, INTERNATIONAL ASSOCIATION OF CANCER REGISTRIES. Cancer incidence in Five Continents. Vol VIII. IARC Sc. Publ. N° 155, Lyon, France, 2002

REMONTET L, ESTEVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2003, **51** : 3-30

5

Mortalité et évolution

En 2003, 26 214 décès par cancer du poumon ont été observés en France métropolitaine[5]. Quatre décès sur cinq concernent des hommes (20 996 décès) et 1 sur 5 des femmes (5 218 décès). Le nombre de décès est très faible avant 35 ans (49 décès) puis augmente fortement avec l'âge : 740 décès entre 35 et 44 ans, 9 600 entre 44 et 65 ans et 15 825 après 65 ans (60 % du total des décès).

En 2003, le taux de décès standardisé par âge sur la population française (1990) est de 39,7 pour 100 000 habitants par an. Il passe de 18,7 pour 100 000 avant 65 ans à 160,8 pour 100 000 après cet âge.

L'écart entre les deux sexes est très marqué. Le taux de décès des hommes (standardisé par âge) est 5 fois plus élevé que celui des femmes. Le *sex ratio* augmente avec l'âge passant de 4,2 avant 65 ans à 6,0 après 64 ans.

Évolution de la mortalité selon l'âge et le sexe

Le nombre annuel de décès par cancer du poumon a plus que doublé en 30 ans en France. Il est passé d'environ 12 000 au début des années 1970 à plus de 26 000 en 2003 (figure 5.1). Le taux de décès standardisé sur l'âge a moins progressé, mais l'augmentation reste importante (taux de décès passant de 27,3 à 39,7 pour 100 000, soit +46 %). Cette hausse n'a cependant pas été régulière. Elle a été nettement plus marquée au cours des années 1970 et 1980 qu'au cours des années 1990. De plus, elle varie sensiblement en fonction du sexe et de l'âge (figure 5.2 ; tableaux 5.I et 5.II) (Aouba et coll., 2007).

Entre 1973 et 2003, les taux de décès standardisés sur l'âge ont progressé modérément pour les hommes (+29 %) et très fortement pour les femmes (+124 %).

Pour le sexe masculin, l'augmentation a été très importante durant les années 1970 et 1980. Au cours des années 1990, les taux de décès sont restés stables puis un changement de tendance s'est amorcé (décroissance) à partir du début des années 2000. L'accroissement durant les années 1970 a été plus marqué pour la mortalité après 64 ans alors que celle des années 1980 a été

5. Les données de mortalité française ont été fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm.

un peu plus importante pour les moins de 65 ans. Durant les années 1990, les évolutions pour les hommes ont été du même ordre, quel que soit l'âge.

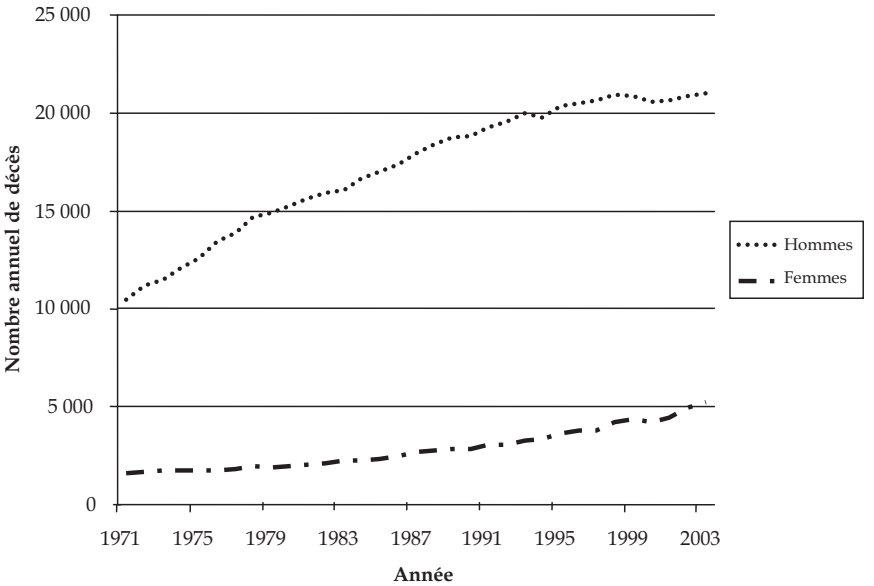


Figure 5.1 : Évolution des effectifs annuels de décès par cancer du poumon selon le sexe entre 1973 et 2003, en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

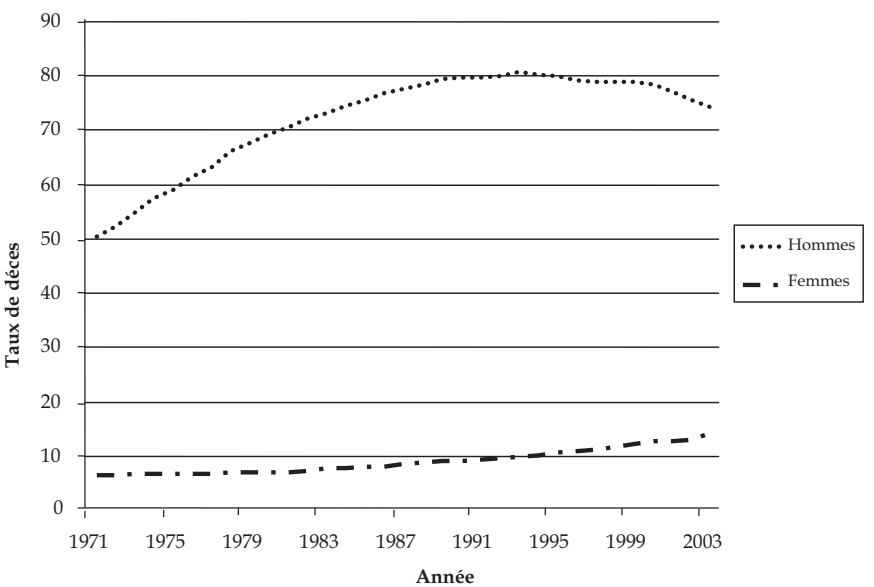


Figure 5.2 : Évolution des taux de décès par cancer du poumon selon le sexe entre 1973 et 2003 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990), moyenne mobile sur 3 ans

Tableau 5.I : Effectif et taux de décès par cancer du poumon selon le sexe et l'âge entre 1973 et 2003 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]
Deux sexes						
1973	13 228	27,3	5 212	13,0	8 016	109,8
1983	18 293	35,0	7 631	16,0	10 662	144,8
1993	23 270	40,1	9 067	18,5	14 203	164,7
2003	26 214	39,7	10 389	18,7	15 825	160,8
Hommes						
1973	11 500	56,6	4 772	24,8	6 758	240,4
1983	16 058	73,5	6 925	30,0	9 133	324,8
1993	20 013	80,9	8 079	33,7	11 934	353,9
2003	20 996	73,1	8 290	30,5	12 706	319,2
Femmes						
1973	1 728	6,3	470	2,2	1 258	29,7
1983	2 235	7,4	706	2,9	1 529	33,6
1993	3 257	9,7	988	3,9	2 269	43,3
2003	5 218	14,1	2 099	7,3	3 119	53,2

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

Tableau 5.II : Évolution relative des effectifs et des taux de décès par cancer du poumon (en pourcentage) selon le sexe et l'âge entre 1973 et 2003 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)
Deux sexes						
1973-1983	38	28	46	23	33	32
1983-1993	27	14	19	15	33	14
1993-2003	13	–1	15	1	11	–2
1973-2003	98	46	99	44	97	46
Hommes						
1973-1983	40	30	46	21	35	35
1983-1993	25	10	17	12	31	9
1993-2003	5	–10	3	–9	6	–10
1973-2003	83	29	75	23	88	33
Femmes						
1973-1983	29	18	50	29	22	13
1983-1993	46	31	40	37	48	29
1993-2003	60	45	112	86	37	23
1973-2003	202	124	347	228	148	79

[a] Taux pour 100 000 standardisés sur l'âge (population de référence : France 1990)

Pour les femmes, les tendances observées sont très différentes. Les taux de décès sont en progression continuelle depuis les années 1970, la hausse ayant tendance à s'accentuer dans le temps (+20 % entre 1973 et 1983, +30 % entre 1983 et 1993 et +45 % ensuite). Quelle que soit la période considérée, l'augmentation des taux de décès féminins a été plus marquée pour les décès avant 65 ans que pour les sujets plus âgés et cette tendance se renforce avec le temps. La différence de progression selon l'âge est très nette depuis le début des années 1990 (doublement des taux avant 65 ans mais augmentation modérée après 64 ans).

Les taux de décès restent toujours nettement plus élevés chez les hommes mais le niveau du *sex ratio* diminue sensiblement (8,3 en 1970 à 5,2 en 2003). Cette réduction de l'écart entre hommes et femmes est particulièrement marquée pour les décès avant 65 ans.

Mortalité selon les départements

Les disparités géographiques de mortalité par cancer du poumon en France sont très importantes (figure 5.3) (Salem et coll., 2000). Cependant, la distribution des taux de décès est différente selon le sexe. Pour les hommes, un gradient de surmortalité se dessine très nettement dans le nord-est de la France avec des taux augmentés dans le Nord-Pas-de-Calais, la Picardie (Aisne, Somme), en Lorraine (Meurthe et Moselle, Moselle) et en Champagne-Ardenne (Ardennes, Haute Marne). La seule exception est la Corse avec une mortalité élevée. À l'opposé, avec les taux de décès les plus faibles, on trouve des départements situés dans le sud-ouest des Pays de la Loire à la région Midi-Pyrénées.

Pour les femmes, les départements à forte mortalité sont plus dispersés (les taux de décès sont toujours, quelles que soient les zones géographiques considérées, bien moins élevés que pour les hommes). On peut isoler trois zones de surmortalité : la région parisienne, le nord-est (Lorraine) et certains départements du sud-est (région PACA). Paris ressort avec les taux de décès les plus élevés (alors que pour les hommes, Paris est en sous-mortalité). Une étude à une échelle plus fine met clairement en évidence la plus haute fréquence des décès féminins par cancer du poumon dans les zones les plus urbanisées.

Les taux de décès par cancer du poumon sont plus élevés en France métropolitaine que dans les DOM, en particulier pour les femmes. Entre les DOM, on constate des différences importantes avec des taux minimum en Martinique (que ce soit pour les hommes et pour les femmes) et des taux maximum en Réunion pour les hommes et en Guyane pour les femmes (tableau 5.III). Pour les TOM, on ne dispose pas de données exhaustives de mortalité.

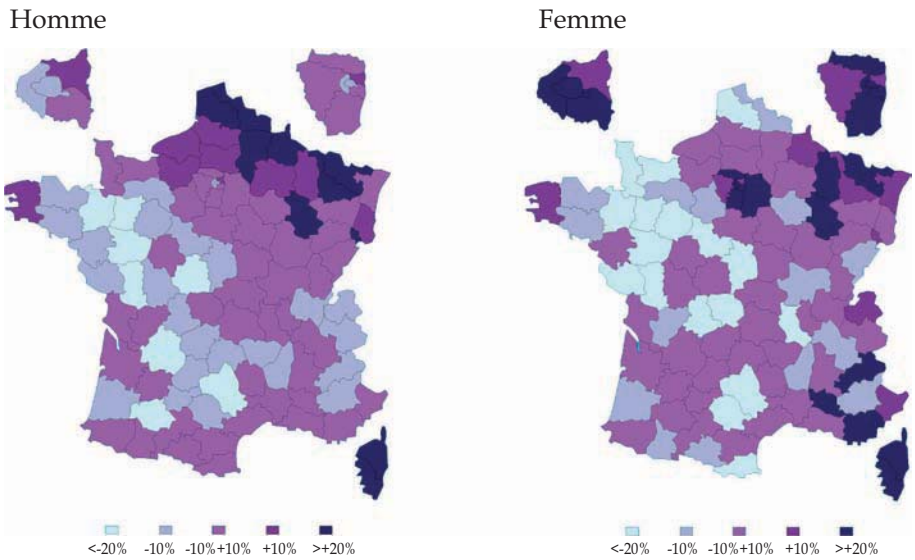


Figure 5.3 : Disparités départementales de mortalité par cancer du poumon (taux standardisés) selon le sexe en France métropolitaine (2000-2002) (d'après CépiDc-Inserm)

Tableau 5.III : Effectif et taux de décès par cancer du poumon (C33-C34) selon le sexe et l'âge, pour la période 2001-2003 dans les départements d'Outre-mer (DOM)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]
Deux sexes						
Guadeloupe	157	15,4	61	6,2	96	69,0
Martinique	115	10,8	40	4,2	75	48,8
Guyane	34	18,1	17	7,3	17	80,5
Réunion	375	30,4	158	11,4	217	140,2
Hommes						
Guadeloupe	118	25,9	47	9,9	71	118,3
Martinique	87	18,4	34	7,7	53	80,6
Guyane	25	28,5	13	11,2	12	128,4
Réunion	327	64,1	134	20,3	193	317,3
Femmes						
Guadeloupe	39	7,0	14	2,9	25	31,1
Martinique	28	4,7	6	1,2	22	25,3
Guyane	9	8,6	4	3,0	5	40,9
Réunion	48	6,5	24	3,1	24	26,4

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

Mortalité dans les autres pays

Par rapport aux pays de l'Europe de l'Ouest, la France se distingue par des taux de décès élevés avec deux caractéristiques importantes par rapport aux autres pays : pour les hommes, taux de décès les plus élevés en termes de mortalité « prématurée » (avant 65 ans) (figure 5.4) et, pour les femmes, progression actuelle la plus marquée des taux de décès (Jougla et coll., 2002 et 2004).

Le tableau 5.IV indique les taux de mortalité standardisés pour plusieurs pays d'Europe chez l'homme et chez la femme.

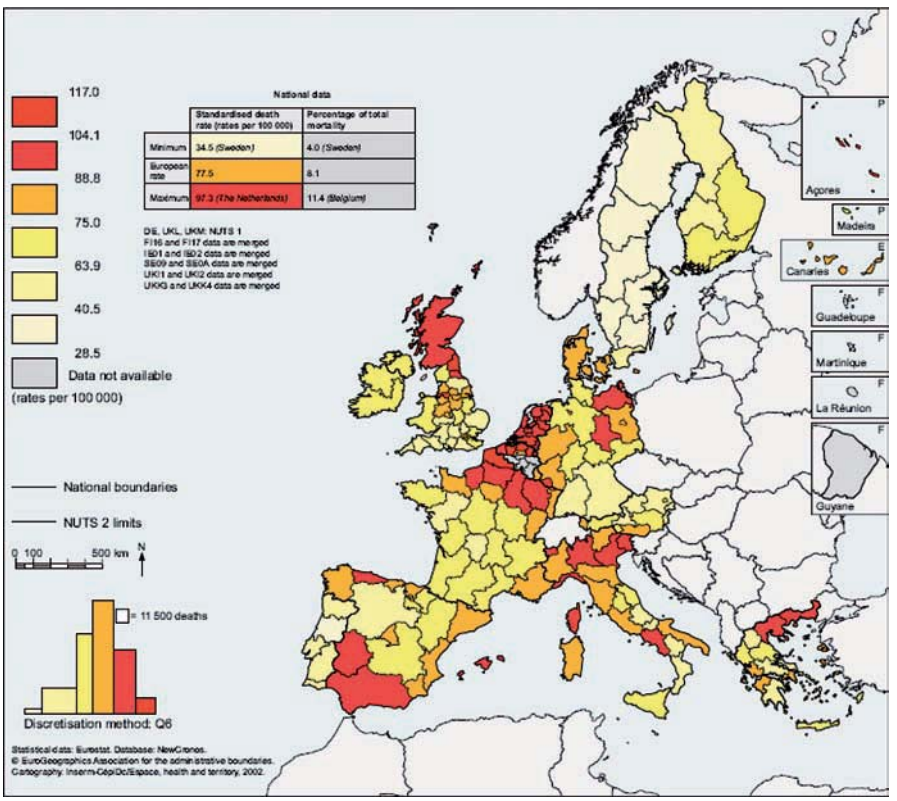


Figure 5.4 : Disparités de mortalité par cancer du poumon entre pays européens (taux standardisés par l'âge sur la population européenne de référence) pour le sexe masculin, avant 65 ans (1994-1996) (données Eurostat)

Tableau 5.IV : Mortalité par tumeur du larynx, de la trachée, des bronches et du poumon entre pays européens (taux pour 100 000 personnes-années standardisés par âge sur la population européenne de référence, année 2003)

Pays	Tous âges		< 65 ans	
	Sexe masculin	Sexe féminin	Sexe masculin	Sexe féminin
Autriche	55,4	17,0	25,3	9,9
Belgique 1997	107,0	16,0	42,0	8,8
Danemark 2001	67,1	41,8	22,0	18,3
Allemagne	57,7	16,4	24,5	9,1
Grèce	75,0	11,5	34,2	5,4
Espagne	74,9	7,9	34,7	4,8
Finlande	49,7	49,7	14,8	5,8
France Métropolitaine	68,2	13,1	36,1	8,3
Irlande	58,3	27,5	20,6	10,7
Italie 2002	73,2	13,6	26,7	6,3
Luxembourg (Grand-Duché)	74,2	22,3	28,0	11,2
Pays-Bas	74,1	27,4	22,9	15,7
Portugal	51,2	7,9	27,5	4,3
Suède	32,0	20,4	11,4	10,2
Royaume-Uni	56,9	30,1	18,2	11,4

Bibliographie

AOUBA A, PÉQUIGNOT F, LE TOULLEC A, JOUGLA E. Les causes médicales de décès en France et leurs évolutions récentes, 1980-2004. *Bul Epidémiol Hebd* 2007, **35-36** : 308-314

JOUGLA E, SALEM G, GANCEL S, MICHEL V, KURZINGER ML, et coll. Atlas de la mortalité dans l'Union européenne. Commission Européenne, Statistiques de la santé, Eurostat, Thème 3, Population et conditions sociales, 2002 : 119 p

JOUGLA E, SALEM G, RICAN S, PAVILLON G, LEFÈVRE H. Disparités de la mortalité par cancer dans l'Union Européenne. *Oncologie* 2004, **6** : 548-554

SALEM G, RICAN S, JOUGLA E. Atlas de la santé en France - Les causes de décès. Vol. 1. Éditions John Libbey, 2000 : 187p

6

Polymorphismes génétiques

C'est sur le cancer du poumon qu'ont été initiées, à la fin des années 1980, les premières études concernant les SNPs[6] de gènes impliqués dans le métabolisme des toxiques chimiques (Caporaso et coll., 1989). La liste des polymorphismes des enzymes du métabolisme rapportée dans ce chapitre n'est pas exhaustive. Nous présentons ceux pour lesquels des méta-analyses ou analyses groupées ont été réalisées et publiées. Ces synthèses permettent en effet d'avoir une vision d'ensemble du rôle d'un polymorphisme dans la survenue du cancer du poumon.

Cytochrome P450

La famille des cytochromes P450 est très largement impliquée dans le métabolisme des substances exogènes. *CYP1A1* est un gène de la phase I qui est impliqué dans le métabolisme des hydrocarbures polycycliques aromatiques. Deux variants ont été décrits, le premier dans l'intron 6 (polymorphisme Msp1) et le second dans l'exon 7. Ces deux polymorphismes semblent par ailleurs liés. Les résultats du lien entre *CYP1A1* et le risque de cancer du poumon sont assez discordants. Des associations significatives et positives ont été observées dans les populations japonaises (Nakachi et coll., 1991 ; Okada et coll., 1994). Ces associations semblaient par ailleurs plus fortes chez les sujets « petits fumeurs » par rapport à des sujets « grands fumeurs » (Nakachi et coll., 1993). En dehors de ces populations japonaises, les résultats ont été beaucoup plus discordants. Deux méta-analyses ont été conduites sur les polymorphismes de *CYP1A1* et le risque de cancer du poumon (Houlston, 2000 ; Vineis et coll., 2003). À partir de 15 études, Houlston montre un effet très modeste et non significatif des 2 polymorphismes avec un OR = 1,1 (IC 95 % [0,9-1,2]) pour Msp1 et un OR à 1,3

6. Les SNPs (de l'anglais *Single Nucleotide Polymorphims*) désignent, en génétique, des variations (ou polymorphismes) d'une seule paire de base du génome.

(IC 95 % [0,9-1,8]) pour l'exon 7. La méta-analyse de Vineis et coll. (2003) a, en revanche, mis en évidence un OR de cancer du poumon associé au polymorphisme MspI de 2,4 (IC 95 % [1,2-4,8]) dans les études impliquant des populations caucasiennes. Ce résultat n'était pas retrouvé dans les populations asiatiques.

GSTM1

GSTM1 est une enzyme de phase II qui permet la conjugaison de substances électrophiles susceptibles de former des adduits à l'ADN avec des molécules de glutathion pour créer des composés hydrophiles moins réactifs pouvant être excrétés dans les urines. Environ 50 % de la population caucasienne présente une délétion complète du gène *GSTM1*, conduisant à une enzyme totalement inactive (Garte et coll., 2001). Ces sujets ont donc une capacité de conjugaison moindre et un risque de cancer du poumon potentiellement plus élevé.

De très nombreuses études de la relation entre le polymorphisme de *GSTM1* et le risque de cancer du poumon ont été développées. Une méta-analyse sur 130 études a été publiée très récemment (Ye et coll., 2006). Elle met en évidence un OR de cancer du poumon de 1,18 (IC 95 % [1,14-1,23]). Ce résultat confirme la méta-analyse de Benhamou et coll. (2002) qui a mis en évidence à partir de la réunion de 43 études un OR de cancer du poumon de 1,17 (IC 95 % [1,07-1,27]).

De nombreuses études se sont également intéressées aux effets conjoints des polymorphismes de *CYP1A1* et *GSTM1*. Hung et coll. (2003) ont réuni 14 études cas-témoins sur les cancers du poumon dans des populations caucasiennes non fumeuses. Les résultats mettent en évidence une relation assez forte avec le polymorphisme de l'exon 7 (OR = 3 ; IC 95 % [1,5-5,9]) et une association beaucoup plus modérée et très proche du point de vue de l'estimation de l'association des deux méta-analyses citées ci-dessus pour le polymorphisme de GSTM1 (OR = 1,2 ; IC 95 % [0,9-1,6]). L'étude de l'effet conjoint des 2 polymorphismes mettait en évidence un OR de cancer du poumon relativement élevé chez les sujets présentant les 2 mutations délétères (OR = 4,7 ; IC 95 % [2,0-10,9]).

Glutathion-S-transférases

GSTP1 est un membre de la famille des glutathion-S-transférases. C'est également une enzyme de la phase II, dont l'expression dans le poumon est forte. Deux polymorphismes ont été identifiés sur le gène *GSTP1* qui

confèrent une perte d'activité enzymatique (Saarikoski et coll., 1998). La méta-analyse de Ye et coll. (2006) a réuni 25 études cas-témoins sur le cancer du poumon et le polymorphisme de *GSTP1* 105V. Le méta-OR de cancer du poumon était de 1,04 (IC 95 % [0,99-1,09]). Un nombre plus restreint d'études (n = 4) ont concerné le polymorphisme 114V de GSTP1. Le méta-OR de cancer du poumon était de 1,1 (IC 95 % [0,9-1,4]).

GSTT1 est un autre membre de la famille des glutathion-S-transférases, impliqué dans le métabolisme des petites molécules (par exemple les molécules de monohalométhane et d'oxyde d'éthylène du tabac). Le polymorphisme de *GSTT1* est lié à une délétion allélique complète qui concerne environ 10-20 % de la population caucasienne (Garte et coll., 2001). Le polymorphisme de *GSTT1* est en général décrit comme non associé au risque de cancer du poumon (Wu et coll., 2004). La méta-analyse de Ye et coll. (2006) a réuni 44 études cas-témoins. Le méta-OR estimé est de 1,1 (IC 95 % [1,0-1,2]).

EPHX

EPHX est un gène impliqué à la fois dans la phase d'activation et de détoxification de molécules présentes dans la fumée de tabac. Deux polymorphismes ont été mis en évidence (sur l'exon 3 et sur l'exon 4). Ils entraînent une variabilité de l'activité de l'époxyde hydrolase. Une méta-analyse récente a réuni 13 études cas-témoins sur le cancer du poumon (Kiyohara et coll., 2006). Le polymorphisme de l'exon 3 entraîne une diminution de l'activité enzymatique. Le risque de cancer du poumon associé à ce polymorphisme était non significatif sur l'ensemble des 13 études. La sélection d'études incluant des populations caucasiennes mettait en évidence une diminution du risque de cancer du poumon (méta-OR = 0,6 ; IC 95 % [0,4-1,0]). Le polymorphisme de l'exon 4 était associé à une augmentation modérée non significative du risque (OR = 1,3 ; IC 95 % [0,9-1,9]). En 2002, une analyse sur données regroupées avait été publiée (Lee et coll., 2002). Les résultats montraient une diminution modérée du risque de cancer du poumon associé au polymorphisme de l'exon 3 (OR = 0,7 ; IC 95 % [0,5-1,0]), et une augmentation également modeste associé au polymorphisme de l'exon 4 (OR = 1,18 ; IC 95 % [0,9-1,5]).

De nombreux autres gènes ont été investigués avec le cancer du poumon (par exemple *CYP2E1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2D6, NAT1, NAT2*…). Les résultats de ces études ressemblent à ceux présentés ci-dessus avec des résultats plus ou moins concordants et des associations modestes, entre 1 et 2.

Gènes de réparation de l'ADN

D'autres gènes peuvent influencer le risque de cancer, notamment ceux intervenant dans la réparation de l'ADN. Puisque des anomalies de presque toutes les voies de réparation conduisent à des prédispositions importantes à développer des cancers, on peut imaginer qu'une diminution de la capacité individuelle à réparer l'ADN puisse aussi constituer un facteur de risque de cancer. Des études ont mis en évidence une corrélation entre la capacité de réparation et certains polymorphismes de gènes de la réparation (Benhamou et Sarasin, 2005, pour revue) et les effets de polymorphismes de gènes impliqués dans divers systèmes de réparation (BER, NER et DSBR en particulier) sur le risque de cancer du poumon ont été évalués. Seuls les résultats d'études internationales et de méta-analyses sont résumés ici.

Concernant le système BER, Hung et coll. (2005) rapportent pour le polymorphisme Ser326Cys du gène *OGG1* (8-oxoguanine DNA glycosylase) une augmentation du risque de cancer du poumon associée au génotype Cys/Cys (OR = 1,24 ; IC 95 % [1,01-1,53]) dans une méta-analyse de 7 études portant sur plus de 3 000 cas et 3 000 témoins. En revanche, aucune association n'a été observée pour les polymorphismes Arg194Trp et Arg280His du gène *XRCC1* (*X-ray repair cross-complementing group* 1) et le polymorphisme Asp148Glu du gène *APEX1* (*apurinic/apyrimidic endonuclease*).

Plusieurs études ont analysé deux polymorphismes du gène *XPD/ERCC2* (Asp312Asn et Lys751Gln), impliqués dans la NER, et ont fait l'objet de deux méta-analyses (Benhamou et Sarasin, 2005 ; Manuguerra et coll., 2006). Le risque de cancer du poumon chez les individus porteurs de l'allèle variant au codon 312 (génotypes GA+AA) n'est pas significativement augmenté par rapport aux sujets homozygotes pour l'allèle de référence (génotype GG). Une faible augmentation du risque, de l'ordre de 10 %, a été observée chez les sujets porteurs de l'allèle codant la Gln à la position 751 dans une des deux méta-analyses (Manuguerra et coll., 2006).

Deux méta-analyses récentes (Manuguerra et coll., 2006 ; Han et coll., 2006) ont par ailleurs évalué l'effet du polymorphisme Thr241Met du gène *XRCC3* (*X-ray cross-complementing group 3*), impliqué dans la voie de recombinaison homologue du système de réparation des cassures double brin. Aucune association avec le cancer du poumon n'a été mise en évidence.

En conclusion, les effets de la variabilité individuelle du métabolisme des substances exogènes et de la réparation de l'ADN sont modestes. Les associations mises en évidence se situent aux alentours de 1,5. À notre connaissance, aucun des polymorphismes étudiés n'est reconnu comme associé causalement au cancer du poumon. La principale difficulté dans l'interprétation de ces études est due à la faible reproductibilité des résultats. Il est bien évident que les effets modestes sont plus difficiles à mettre en évidence que

des effets forts. Les études présentées ici se sont intéressées à différents polymorphismes considérés isolément. Il est maintenant reconnu que c'est l'association de configurations délétères qu'il faudrait prendre en considération. Nous avons cité l'exemple des polymorphismes de *CYP1A1* et *GSTM1* considérés dans leurs effets conjoints. Beaucoup d'études n'avaient cependant pas la puissance pour étudier les effets conjoints de ces polymorphismes, en particulier quand ils concernent des petites fractions de populations.

Ainsi, il s'agit d'un axe de recherche en développement. Les nouvelles études réalisées incluent un nombre substantiellement plus élevé de sujets afin de pouvoir s'intéresser avec une puissance suffisante aux effets modestes de ces variations génétiques.

Bibliographie

BENHAMOU S, SARASIN A. ERCC2 /XPD gene polymorphisms and lung cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 1-14

BENHAMOU S, LEE WJ, ALEXANDRIE AK, BOFFETTA P, BOUCHARDY C, et coll. Meta- and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2002, **23** : 1343-1350 Erratum in: *Carcinogenesis* 2002, **23** : 1771

CAPORASO N, HAYES RB, DOSEMECI M, HOOVER R, AYESH R, HETZEL M, IDLE J. Lung cancer risk, occupational exposure, and the debrisoquine metabolic phenotype. *Cancer Res* 1989, **49** : 3675-3679

GARTE S, GASPARI L, ALEXANDRIE AK, AMBROSONE C, AUTRUP H, et coll. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 1239-1248

HAN S, ZHANG HT, WANG Z, XIE Y, TANG R, et coll. DNA repair gene XRCC3 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis of 48 case-control studies. *Eur J Hum Genet* 2006, **14** : 1136-1144

HOULSTON RS. CYP1A1 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Pharmacogenetics* 2000, **10** : 105-114

HUNG RJ, BOFFETTA P, BROCKMOLLER J, BUTKIEWICZ D, CASCORBI I, et coll. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis. *Carcinogenesis* 2003, **24** : 875-882

HUNG RJ, HALL J, BRENNAN P, BOFFETTA P. Genetic polymorphisms in the base excision repair pathway and cancer risk: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005, **162** : 925-942

KIYOHARA C, YOSHIMASU K, TAKAYAMA K, NAKANISHI Y. EPHX1 polymorphisms and the risk of lung cancer: a HuGE review. *Epidemiology* 2006, **17** : 89-99

LEE WJ, BRENNAN P, BOFFETTA P, LONDON SJ, BENHAMOU S, et coll. Microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and lung cancer risk: a quantitative review. *Biomarkers* 2002, **7** : 230-241

MANUGUERRA M, SALETTA F, KARAGAS MR, BERWICK M, VEGLIA F, VINEIS P, MATULLO G. XRCC3 and XPD/ERCC2 single nucleotide polymorphisms and the risk of cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2006, **164** : 297-302

NAKACHI K, IMAI K, HAYASHI S, WATANABE J, KAWAJIRI K. Genetic susceptibility to squamous cell carcinoma of the lung in relation to cigarette smoking dose. *Cancer Res* 1991, **51** : 5177-5180

NAKACHI K, IMAI K, HAYASHI S, KAWAJIRI K. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993, **53** : 2994-2999

OKADA T, KAWASHIMA K, FUKUSHI S, MINAKUCHI T, NISHIMURA S. Association between a cytochrome P450 CYPIA1 genotype and incidence of lung cancer. *Pharmacogenetics* 1994, **4** : 333-340

SAARIKOSKI ST, VOHO A, REINIKAINEN M, ANTTILA S, KARJALAINEN A, et coll. Combined effect of polymorphic GST genes on individual susceptibility to lung cancer. *Int J Cancer* 1998, **77** : 516-521

VINEIS P, VEGLIA F, BENHAMOU S, BUTKIEWICZ D, CASCORBI I, CLAPPER ML, et coll. CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: a pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls. *Int J Cancer* 2003, **104** : 650-657

WU MT, PAN CH, CHEN CY, CHEN CJ, HUANG LH, et coll. Lack of modulating influence of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on urinary biomonitoring markers in coke-oven workers. *Am J Ind Med* 2004, **46** : 112-119

YE Z, SONG H, HIGGINS JP, PHAROAH P, DANESH J. Five glutathione s-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: meta-analysis of 130 studies. *PLoS Med* 2006, **3** : e91

7

Facteurs de risque reconnus

Le cancer du poumon est un cancer largement associé à l'exposition à des agents présents dans l'environnement général et professionnel. La fonction physiologique pulmonaire place le poumon comme le premier organe concerné par les substances pénétrant dans l'organisme par inhalation.

Au cours de la seconde moitié du 20e siècle, de très nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées à la recherche de facteurs de risque des cancers broncho-pulmonaires. La consommation de tabac est ainsi vite apparue comme causalement associée à une forte augmentation d'incidence des cancers du poumon. Nous avons cependant fait le choix de ne pas traiter, dans cette synthèse, de ce cancérogène unanimement reconnu. Le tabagisme actif est habituellement classé dans les facteurs associés au mode de vie et dépend du comportement de chaque individu. En revanche, le risque de cancer du poumon associé à l'exposition à la fumée de tabac via son entourage (tabagisme passif) sera traité dans ce chapitre.

En dehors du tabac, de nombreux autres facteurs ont été classés comme cancérogènes certains pour l'homme et associés causalement à des excès de cancers du poumon. Pour d'autres substances cependant les données épidémiologiques ne permettent pas encore de trancher de façon certaine quant à la cancérogénicité de ces produits. Nous avons choisi de présenter dans ce chapitre les principaux agents, mélanges d'agents ou circonstances d'exposition classés de façon certaine (classe 1) ou probable (2A) comme cancérogènes pour l'homme en s'appuyant sur les monographies du Circ qui ont amené à ces classements.

Comme on le verra, beaucoup de ces agents appartiennent à l'environnement professionnel. Il s'agit d'un environnement où les niveaux d'exposition, souvent plus élevés qu'en population générale, facilitent la mise en évidence de risque. De plus, la mise en évidence d'un risque de cancer du poumon associé à un agent présent dans l'environnement professionnel n'exclut pas mais précède souvent la recherche de l'existence de cette association en population générale. On trouvera ainsi dans ce chapitre une synthèse relativement brève des études publiées pour les agents dont les effets cancérogènes sont unanimement reconnus (amiante, suies, goudrons, …), et des revues plus détaillées lorsque l'effet cancérogène des agents concernés fait encore l'objet de débat scientifique.

D'autres études concernent spécifiquement la population générale, par exemple l'étude du rôle de la pollution atmosphérique, ou de la fumée de tabac environnementale (tabagisme passif). À l'inverse, certaines expositions ne concernent que l'environnement professionnel, par exemple l'exposition au béryllium.

Tabagisme passif

La fumée de tabac comporte plus de 2 500 substances dont près de 60 ont été identifiées comme cancérogènes ou possiblement cancérogènes (NTP, 2005).

La question de l'association entre cancer bronchique et exposition passive à la fumée de tabac a été soulevée au début des années 1980 par deux publications mettant en évidence un excès de risque chez les épouses de sujets fumeurs. La première étude est une étude cas-témoins (40 cas non-fumeuses, 163 témoins) mettant en évidence un *odds ratio* (OR) de 3,4 pour les femmes présentant un cancer bronchique et vivant avec un mari fumeur actif de plus de 20 cigarettes/jour par rapport aux témoins non fumeurs (Trichopoulos et coll., 1981). Cette étude a été confortée par une étude de cohorte de 91 540 femmes âgées de 40 ans et plus suivies pendant 14 ans (1966-1979) publiée la même année (Hirayama, 1981). Une étude stratifiée du taux standardisé de mortalité par cancer bronchique des femmes non-fumeuses a mis en évidence une relation dose-réponse significative ($p < 0,0001$) selon le tabagisme déclaré de leur conjoint, avec un taux de 8,7/100 000 pour les femmes vivant avec un mari non fumeur ou fumeur occasionnel, de 14,0/100 000 lorsque le mari est un ex-fumeur ou un fumeur actif de moins de 20 cigarettes/jour et de 18,1/100 000 pour les maris fumeurs actifs de 20 cigarettes et plus par jour. Depuis, plus de 50 études épidémiologiques ont été consacrées à l'analyse des effets de l'exposition à la fumée de tabac environnementale, que cela soit au domicile (exposition par le conjoint fumeur) ou sur les lieux de travail. Ces travaux notent de manière quasi constante une élévation significative du risque de mortalité par cancer bronchique dans les deux situations d'exposition. Plusieurs méta-analyses ont été conduites à partir de ces études dont les résultats sont synthétisés dans le tableau 7.I

La première méta-analyse a été publiée par l'EPA (*Environmental Protection Agency*) en 1992 rapportant un méta-RR de cancer bronchique associé au tabagisme passif de 1,19 [1,04-1,35], les deux sexes confondus (EPA, 1992). La méta-analyse de Yu et coll. (1996) a porté sur 15 études cas-témoins réalisées en Chine, portant sur 5 703 femmes et 5 669 témoins. Le calcul de l'OR sur l'ensemble de ces études retrouve une valeur de 2,19 [2,03-2,37] avec une relation dose-réponse significative ($p < 0,01$) selon le nombre de cigarettes fumées par jour par le conjoint. Dans cette étude, seuls les cancers

Tableau 7.I : Revue des principales méta-analyses publiées sur tabagisme passif et cancer bronchique

Tabagisme passif	Hommes OR ou RR [IC 95 %]	Femmes OR ou RR [IC 95 %]
Domicile		
EPA, 1992	1,19 [1,04-1,35]	
Yu et Zhao, 1996	-	2,19 [2,03-2,37]
Hackshaw, 1997	1,34 [0,97-1,84]	1,24 [1,13-1,36]
Boffetta et coll., 1998	1,65 [0,85-3,18]	1,20 [0,92-1,55]
IARC, 2004	1,36 [1,02-1,82]	1,22 [1,12-1,32]
Professionnel		
Wells, 1998	1,39 [1,15-1,68]	-
Boffetta et coll., 1998	1,13 [0,68-1,86]	1,19 [0,94-1,51]
IARC, 2004	1,28 [0,88-1,84]	1,15 [1,05-1,26]
Stayner et coll., 2007	1,24 [1,18-1,29][a]	-

[a] Ce résultat correspond à l'ensemble des travailleurs (hommes et femmes).

épidermoïdes sont significativement associés à un tabagisme passif (OR = 4,79 ; [4,02-5,70]) à l'inverse des adénocarcinomes (OR = 1,02 ; [0,87-1,20]). Cette association a été confirmée par une méta-analyse publiée l'année suivante par Hackshaw et coll. (1997) reprenant 37 études effectuées chez les femmes non fumeuses, et 9 chez les hommes non fumeurs, exposés au tabagisme passif. Un excès a été mis en évidence, significatif chez les femmes (OR = 1,24 ; [1,13-1,36], $p < 0,001$) mais seulement à la limite de la significativité chez les hommes (OR = 1,34 ; [0,97-1,84], $p = 0,07$). Dans une étude multicentrique européenne publiée en 1998, Boffetta et coll. retrouvent un risque de cancer bronchique associé au tabagisme passif proche de la signification tant chez les femmes (OR = 1,20 ; [0,92-1,55]) que chez les hommes (OR = 1,65 ; [0,85-3,18]). Les valeurs retrouvées pour le tabagisme passif au travail sont respectivement de 1,19 [0,94-1,51] et de 1,13 [0,68-1,86]. Une relation dose-réponse avec la durée du tabagisme passif est suggérée, mais cette relation n'est pas significative. Une synthèse de ces différentes études a été effectuée à l'occasion de la monographie du Circ sur le tabagisme passif (IARC, 2004). Cette méta-analyse retient ainsi les valeurs de 1,22 [1,12-1,32] chez les femmes et 1,36 [1,02-1,82] chez les hommes pour le tabagisme lié au conjoint. Quelques études ont été consacrées plus spécifiquement au tabagisme passif en milieu de travail. Wells et coll. (1998) analysant 5 études, dont une seule réalisée chez les hommes, retrouvent un OR de 1,39 [1,15-1,68] pour les deux sexes. L'estimation du Circ (IARC, 2004) est de 1,28 [0,88-1,84] pour le tabagisme passif lié au travail chez les hommes et de 1,15 [1,05-1,26] chez les femmes. Une revue

récente portant sur 22 études spécifiques au milieu professionnel rapporte un OR de 1,24 [1,18-1,29] pour les deux sexes avec une relation dose-réponse très significative, les sujets les plus fortement exposés présentant un OR de 2,01 [1,33-2,60]. Ces résultats ont longtemps été discutés du fait de l'existence possible d'un biais de publication (Copas et Shi, 2000). Une analyse récente ne semble toutefois pas remettre en cause ces analyses (Takagi et coll., 2006).

Ces travaux épidémiologiques ont été complétés par des analyses expérimentales visant à mettre en évidence le caractère cancérogène de la fumée de tabac dans l'environnement.

La fumée de tabac est caractérisée par trois courants : le courant primaire, inhalé par le fumeur, le courant secondaire qui est responsable principalement de l'exposition environnementale, correspond à la fumée se dégageant d'une cigarette se consumant librement, et enfin le courant tertiaire, exhalé par le fumeur. La température spontanée de combustion d'une cigarette étant plus basse (autour de 600°C) que celle du courant primaire (autour de 800°C), le courant secondaire comporte des concentrations importantes de produits cancérogènes (1-3 butadiène, benzène, benzo[a]pyrène, nitrosoamine NNK par exemple), pouvant être très supérieures à celles du courant inhalé par le fumeur. De nombreux travaux expérimentaux ont ainsi été conduits à partir du courant secondaire, ou de recueils de fumée de tabac environnementale. *In vitro*, la fumée de tabac a été associée à un effet mutagène sur *Salmonella* avec (Claxton et coll., 1989) ou sans activation métabolique (Ling et coll., 1987) et la présence d'une relation dose-réponse a été clairement établie (Chen et Lee, 1996). De même, les données expérimentales *in vivo* démontrent que le courant secondaire est responsable de manière reproductible de lésions diverses du matériel génétique telles que : formations d'adduits de l'ADN, cassures de l'ADN, aberrations chromosomiques ou encore échanges de chromatides sœurs (Husgafvel-Pursiainen, 2004). Ces études ont ainsi pu montrer l'existence d'effets génotoxiques indéniables associés à l'exposition au courant secondaire ou à la fumée de tabac présente dans l'environnement, dans des conditions expérimentales reproductibles.

L'exposition des sujets non fumeurs au tabagisme environnemental a également été évaluée et quantifiée à partir de biomarqueurs tels que la mesure de la cotinine, de l'HbCO ou des thiocyanates (Scherrer et Richter, 1997). Si le biomarqueur le plus utilisé est la cotinine urinaire, la caractérisation de métabolites de cancérogènes de la fumée de tabac dans les urines de sujets non fumeurs exposés au tabagisme passif, a également été étudiée. Des métabolites du benzène (acide trans-trans-muconique), de l'acroléine et surtout de la NNK (4-methylnitrosamino-1-3-pyridyl-1-butanol–NNAL- et ses dérivés glucuronides), ont ainsi été mis en évidence. Ce dernier composé, qui est une nitrosamine spécifique de la fumée de tabac, a été retrouvé dans les

urines de sujets non fumeurs parmi du personnel hospitalier (Parsons et coll., 1998), des femmes (Anderson et coll., 2001) ou des nourrissons (Hecht et coll., 2006) ou enfin des enfants d'âge scolaire (Hecht et coll., 2001) respectivement exposés à la fumée de tabac sur le lieu de travail, à leur domicile et en voiture ou enfin à l'école. Sur la base de ces différentes données biométrologiques, les niveaux d'exposition à des dérivés cancérogènes chez les sujets non fumeurs sont estimés entre 1 % et 5,6 % des niveaux observés chez les fumeurs actifs (Hecht, 2002). La mise en évidence de ces métabolites cancérogènes, comme ceux de la NNK dans les urines de sujets exposés au tabagisme passif à des niveaux non négligeables, vient soutenir la plausibilité biologique des résultats des nombreuses études épidémiologiques.

L'ensemble de ces travaux épidémiologiques et expérimentaux ont conduit diverses institutions comme que le Circ (IARC, 2004) ou le *National Toxicological Program* (NTP, 2005) à classer l'exposition à la fumée de tabac environnementale comme cancérogène certain pour l'homme vis-à-vis du cancer bronchique. Si les OR décrits sont faibles, de l'ordre de 1,20 à 1,30, la prévalence de l'exposition passive à la fumée de tabac dans la population générale contribue à faire de la réduction de cette exposition une priorité en santé publique traduite par les récentes évolutions législatives ou réglementaires.

Amiante

L'amiante est sans conteste la plus fréquente des expositions professionnelles associée au cancer bronchique. Faisant suite à l'étude princeps de Doll et coll. en 1955, plusieurs études épidémiologiques ont été consacrées à l'étude de la relation entre cancer bronchique et exposition à l'amiante. Un excès significatif de décès par cancer bronchique attribuable à une exposition professionnelle à l'amiante a ainsi été observé pour des secteurs industriels de transformations de l'amiante (amiante textile, amiante ciment, …) ou dans des secteurs d'utilisation secondaire de ce produit tels que les chantiers navals, la production d'électricité, la maintenance industrielle, l'isolation, la métallurgie où l'exposition était considérée comme élevée. Ces études ont abouti à reconnaître le caractère cancérogène de l'amiante dès 1966 pour certains auteurs (Hueper, 1966) et 1977 pour le Circ (IARC, 1977). Les risques relatifs rapportés à l'exposition à l'amiante varient en fonction des secteurs industriels, probablement en relation avec les procédés de mise en œuvre des fibres d'amiante et les caractéristiques physico-chimiques des fibres elles-mêmes. Toutefois, toutes les sortes de fibres d'amiante sont aujourd'hui reconnues comme facteur de risque du cancer bronchique (Inserm, 1997). Les secteurs les plus à risque sont l'industrie textile (OR de 2 à 10) ; le secteur de l'isolation thermique (OR de 3 à 6), la fabrication d'amiante ciment (OR allant de 1,5 à 5,5), et de matériaux de friction (OR

de 1,5 à 3,5) (Pairon et coll., 2000). Une méta-analyse estime à 2,0 [1,90-2,11] l'OR combiné de 20 études de cohortes postérieures à 1979, tous secteurs confondus (Steenland et coll., 1996). Lors de l'expertise collective Inserm sur les effets des fibres d'amiante, le nombre de décès associés à une exposition professionnelle à l'amiante avait été estimé à 1 200 cas en France pour l'année 1996 (Inserm, 1997). Une évaluation plus récente menée par l'InVS conclut à une estimation comprise entre 2 086 et 4 172 décès par cancer bronchique attribuables à une exposition professionnelle à l'amiante chez les hommes pour l'année 1999 (Imbernon, 2003).

Nous ne résumerons ici que les points discutés ou les plus récents de la relation entre amiante et cancer bronchique, postérieurs à la précédente expertise collective Inserm.

L'existence d'une fibrose pulmonaire définie par la présence d'un syndrome interstitiel de type irrégulier et de profusion supérieure ou égale à 1/0 selon la classification internationale des pneumoconioses de 1980 sur la radiographie pulmonaire (*International Labour Organization*, ILO, 1980), est associée de manière certaine à un risque élevé de cancer bronchique indépendamment du niveau d'exposition, avec un OR de 4,3 [2,0-8,2] par rapport à des sujets exposés mais indemnes de fibrose pulmonaire (Hugues et coll., 1991). L'évolutivité de cette fibrose pulmonaire, évaluée par l'aggravation du syndrome interstitiel sur la radiographie pulmonaire, a également été associée à un risque accru de cancer bronchique (Oksa et coll., 1998). L'existence d'un risque de cancer bronchique associé à l'exposition à l'amiante en dehors de la présence de fibrose a été plus longtemps controversée. Dans une étude cas-témoins publiée en 1995, Wilkinson et coll. rapporte un OR de 1,6 [1,0-2,4] associé à une exposition à l'amiante chez des sujets indemnes de syndrome interstitiel à la radiographie pulmonaire (Wilkinson et coll., 1995). Cette observation a depuis été confirmée par d'autres auteurs (Finkelstein 1997, Reid et coll., 2005), mais il faut noter que toutes ces études reposent sur la radiographie pulmonaire. L'hypothèse que cet excès de risque soit du à une fibrose pulmonaire non décelée par cet examen est possible compte tenu de la faible sensibilité de la radiographie pour dépister une asbestose débutante (Paris et coll., 2004). Toutefois, il semble aujourd'hui que l'on puisse retenir que l'exposition à l'amiante entraîne un risque de cancer bronchique et cela même en l'absence d'asbestose (Hessel et coll., 2005).

Le modèle utilisé pour décrire la relation entre exposition à l'amiante exprimée en concentration (f/ml) et cancer bronchique est le plus souvent fondé sur une relation linéaire sans seuil (Inserm, 1997 ; OMS, 2000 ; IRIS, 2001). Plusieurs travaux récents ont spécifiquement étudié les expositions à de faibles niveaux. Gustavsson et coll., (2002) ont mené une étude cas-témoins en population générale comportant 1 038 cas incidents de cancer bronchique et 2 359 témoins. L'évaluation de l'exposition a été réalisée par expertise sur

la base de plus de 2 400 prélèvements atmosphériques réalisés entre 1969 et 1973. La modélisation du risque de cancer bronchique, fondée sur le modèle logistique et après ajustement sur plusieurs co-facteurs dont le tabagisme, aboutit à un OR de 1,5 [1,23-1,91] par unité d'exposition cumulée (exprimée en log (f/ml.années +1)). Appliquée à une exposition cumulée de 4 f/ml.années, l'OR calculé de cancer bronchique associé à une exposition à l'amiante apparaît significativement élevé (OR = 1,90 ; [1,32-2,74]). Une seconde étude cas-témoins a été menée en population générale par Pohlabeln et coll., sur 839 cas et 839 témoins (Pohlabeln et coll., 2002). L'exposition cumulée a cette fois été calculée en tenant compte de l'estimation des niveaux d'exposition et de la durée de chaque emploi. La modélisation par régression logistique, ajustée sur le statut tabagique, décrit un OR de 1,178 [1,052-1,318] par unité d'exposition [Log (exposition cumulée en f/ml.années +1)]. Une exposition cumulée de 10 f/ml.années est ainsi associée à une élévation significative de l'OR à 1,94 [1,10-3,43] dans cette étude. Ainsi, dans ces deux études s'intéressant à des populations faiblement exposées, l'estimation de la pente de la relation dose-effet est supérieure à celle obtenue par extrapolation du modèle linéaire, calculée à partir de cohortes de sujets ayant été fortement exposés, et qui a été utilisée par plusieurs institutions (Inserm, 1997 ; IRIS, 2001). Ce résultat a été récemment conforté par une étude de mortalité portant sur une population faiblement exposée à l'amiante (Meguellati-Hakkas et coll., 2006).

Enfin, une revue de littérature a été consacrée récemment à l'évaluation du risque de cancer bronchique associé à une exposition environnementale à l'amiante. Peu d'études sont actuellement disponibles et les conclusions qui en découlent ne sont pas définitives. Sur les 8 études recensées dans cette publication (Boffetta et Nyberg, 2003), seules deux notent une élévation significative de cancer bronchique associée à une exposition environnementale à l'amiante. Ces deux études, toutes deux sud-africaines, s'intéressent à la population vivant près de sites miniers et rapportent respectivement un OR de 1,7 [1,2-2,5] et de 3,6 [1,4-9,3] (Botha et coll., 1986, Mzileni et coll., 1999). Il faut également remarquer que la première étude, fondée sur une approche écologique, ne prend pas en compte d'éventuelles expositions professionnelles ou domestiques. Une méta-analyse conduite à partir des données des 8 études aboutit à une estimation de risque de cancer bronchique de 1,1 [0,9-1,5] en relation avec une exposition environnementale à l'amiante (Boffetta et Nyberg, 2003).

En conclusion, l'exposition à l'amiante est associée de manière indiscutable à un risque accru de cancer bronchique. À l'heure actuelle, les données disponibles à partir des données de déclaration en maladie professionnelle du Régime général de la sécurité sociale, bien que sous estimant le nombre réel, montrent qu'en France, cette exposition est la plus fréquente des expositions professionnelles à l'origine de cancer bronchique (l'Assurance Maladie en ligne, Ameli, 2006). L'évolution récente de ces statistiques montre que leur

nombre croit de manière importante (118 cas reconnus en 1995 contre 1 070 en 2003). Il faut souligner que les modifications intervenues dans la définition des conditions de déclaration et de reconnaissance du cancer bronchique associé à une exposition à l'amiante, et l'importante sous-déclaration de cette pathologie rendent compte pour une partie probablement non négligeable de cette augmentation (Ameli, 2005).

Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des produits issus de la combustion de matières organiques. On est en général exposé à un mélange d'HAP et non pas à un HAP particulier, et ceci quelle que soit la voie d'exposition (orale, pulmonaire ou cutanée). Les principales sources d'exposition aux HAP sont les expositions professionnelles, la pollution de l'air en milieu urbain, la fumée de tabac et l'alimentation.

Les niveaux d'exposition professionnelle importants sont associés à la transformation du charbon et de la houille en coke ainsi que dans les activités de transformation des produits dérivés de la houille. Les principales industries ou activités concernées par ces niveaux d'exposition élevés sont donc les cokeries, les usines à gaz (à partir du charbon), la distillation des goudrons, les couvreurs et les travaux d'étanchéité réalisés à partir de goudrons de houille, la créosote, la production d'aluminium, la fabrication d'électrodes de carbone, les ramoneurs et les expositions aux suies, les centrales thermoélectriques.

Dans ces industries, les niveaux d'exposition peuvent atteindre 100 $\mu g/m^3$ comparés avec des niveaux de l'ordre de quelques ng/m^3 dans des situations d'air ambiant classiques. Les niveaux les plus élevés ont été relevés dans l'industrie de l'aluminium, en particulier dans les départements d'électrolyse selon le procédé Söderberg. Il faut cependant noter que ce processus est abandonné depuis le début des années 1990 en France.

Dans l'ensemble, l'utilisation des produits dérivés de la houille est en grande partie abandonnée, et les expositions professionnelles aux HAP proviennent de l'utilisation de produits dérivés du pétrole, avec des niveaux d'exposition bien moindre. Les secteurs concernés sont ceux où l'on utilise des huiles de coupe, les travaux d'asphaltage, les raffineries de pétrole… Les gaz d'échappement constituent également une source d'exposition aux HAP.

L'ensemble de ces secteurs a été classé groupe 1 selon le classement du Circ de la monographie 1984 (IARC, vol 32-34). Une monographie récente (IARC, 2006) a porté sur la mise à jour de l'évaluation du risque de cancer associé aux expositions aux HAP « lourds », c'est-à-dire provenant de produits dérivés houillers.

Données épidémiologiques concernant les métiers avec expositions aux HAP dérivés de la houille

Les résultats sont présentés ci-dessous par agents, mélanges d'agents ou circonstances d'exposition et reprennent l'évaluation du Circ (IARC, 2006).

Fabrication de gaz de houille

Le secteur de la distillation de la houille pour fabriquer du gaz de ville, du goudron et du coke pour la métallurgie était associé à des niveaux d'exposition élevés aux HAP. Les niveaux d'exposition rencontrés dans les anciens procédés de distillation étaient d'environ 1-10 µg/m^3 de B(a)P. Dans les installations plus modernes, de l'oxygène est introduit, permettant une combustion partielle de la houille. Il n'y a alors plus de formation de coke.

Les premiers excès de cancer mis en évidence par les études épidémiologiques concernaient les cancers de la peau et du scrotum. Les études épidémiologiques actuelles, de taille suffisante mettent toutes en évidence un excès de cancer du poumon. Il s'agit notamment d'une étude portant sur 11 000 gaziers britanniques, d'une seconde étude allemande concernant 5 000 sujets ainsi que d'une étude réalisée en Chine. Une étude cas-témoins française réalisée à EDF est également en accord avec ce résultat (Martin et coll., 2000).

Le secteur de la fabrication de gaz a été classé comme cancérogène certain pour l'homme (IARC, 1987). Il s'agit actuellement d'une production abandonnée en France.

Production de coke

La fabrication de coke entraîne des niveaux d'exposition élevés dans ce secteur, en particulier chez les sujets travaillant en haut des fours à coke. En Europe ou aux États-Unis, les niveaux rencontrés dans ce secteur sont d'environ 10-20 µg/m^3 de B(a)P.

De nombreuses études épidémiologiques ont concerné le risque de cancer chez les cokiers. La plupart d'entre elles montrent un excès significatif de cancers du poumon. Ces études ont été réalisées à la fois dans le continent Nord Américain (États-Unis, Canada), en Europe (France, Italie, Pays-Bas) et en Asie (Chine, Japon). En ce qui concerne la France, elles ont été réalisées chez les cokiers du bassin de Lorraine dans les années 1990 (Chau et coll., 1993). Le risque de cancer du poumon semble le plus important à proximité des fours et en particulier chez les sujets travaillant en haut des fours.

Le secteur de la production de coke a été classé comme cancérogène certain pour l'homme (IARC, 1987).

Travaux d'enrobage routiers et d'étanchéité

Les travaux d'enrobage routiers et d'étanchéité de toiture ont été réalisés à partir de brai et goudron de houille jusque dans les années 1960-1975 selon

les pays et les entreprises. Les études épidémiologiques au sein des membres du syndicat des couvreurs aux États-Unis, des travaux d'enrobage en Grande-Bretagne, en Finlande et aux Pays-Bas montrent toutes un excès de risque de cancer du poumon. Ces excès sont également confirmés par une méta-analyse de 3 études cas-témoins américaines faites sur le risque de cancer du poumon associé aux travaux d'étanchéité de terrasse, après ajustement sur la consommation de tabac.

Les travaux d'enrobage et d'étanchéité à partir de brai et de goudron de houille ont été classés comme cancérogènes certains chez l'homme (groupe 1).

Créosote

La créosote est une huile de goudron de houille utilisée principalement dans la préservation des traverses de chemin de fer, du bois de construction des ponts, des pieux et du bois de charpente. L'exposition à la créosote a été associée à des excès de cancer de la peau et du scrotum. En ce qui concerne les cancers du poumon, une enquête cas-témoins au sein d'une cohorte EDF a mis en évidence une relation avec l'exposition à la créosote. Une étude de cohorte réalisée aux États-Unis chez des salariés exposés à la créosote montrait également une augmentation possible de la mortalité par cancer du poumon. Ce résultat n'était cependant pas confirmé par toutes les études.

L'exposition à la créosote a été classée comme probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A).

Production d'aluminium

L'exposition aux HAP dans la production d'aluminium est associée au procédé d'électrolyse. Le procédé Söderberg (abandonné depuis les années 1990) provoquait un dégagement d'HAP très important (1-10 $\mu g/m^3$). L'électrolyse par utilisation d'anodes précuites a réduit les niveaux d'HAP dégagés (0,1-1 $\mu g/m^3$). On trouve des niveaux identiques d'HAP dans d'autres départements tels que ceux qui fabriquent les anodes.

Les premières études rapportant des excès de cancer dans l'industrie de l'aluminium datent des années 1970. La production d'aluminium est un secteur d'activité classé comme cancérogène certain pour l'homme.

Fabrication d'électrodes de carbone

Le risque de cancer du poumon associé à la fabrication d'électrodes de carbone est une question débattue. Deux études ont en effet montré des excès de cancer du poumon dans ce secteur. Une de ces deux cohortes incluait cependant des salariés travaillant dans une fonderie d'aluminium et l'excès observé de cancer du poumon pourrait donc être lié aux expositions survenues en fonderie d'aluminium plutôt que lors de la fabrication d'électrodes de carbone dans cette étude. D'autres études réalisées aux États-Unis, en France ou en Italie n'ont pas montré d'excès de cancer du poumon.

La fabrication d'électrodes de carbone a été classée comme probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A).

Ramoneurs et suies

Le risque de cancers associé à la profession de ramoneurs et à l'exposition aux suies a été l'objet de très nombreux rapports depuis plus de 200 ans en particulier pour les cancers de la peau et du scrotum. Plusieurs études ont également mis en évidence une augmentation du risque de cancers du poumon.

L'exposition aux suies a été classée comme cancérogène certain pour l'homme (IARC, 1987).

Données épidémiologiques sur l'exposition de la population générale aux HAP

Le risque de cancer du poumon associé à une exposition environnementale aux HAP a été relativement peu étudié en France. Les études publiées ont été principalement réalisées en Chine, où l'exposition aux HAP provient de la combustion de bois à l'intérieur des habitations comme mode de chauffage et de cuisson des aliments (Mumford, 1987 ; Chapman et coll., 1988 ; Liu et coll., 1993). Plus récemment, Lan et coll. (2002) ont mis en évidence que l'amélioration des installations de combustion (poêle et cheminée) dans les maisons était associée à une réduction de l'incidence des cancers du poumon.

Les études réalisées en Europe et en France en particulier se sont intéressées aux HAP via la pollution atmosphérique ou l'exposition aux fumées de diesel. En France, une étude réalisée par Zmirou et coll. (2000) a concerné 30 volontaires adultes de la ville de Grenoble. Les sujets ont été monitorés pendant 2 fois 48 heures (hiver, été) avec une pompe spécialement désignée pour évaluer l'exposition aux PM2.5. Les moyennes annuelles d'exposition variaient de 0,13-1,67 ng/m^3 selon les composés. Le risque vie entière de cancer du poumon associé à l'exposition aux HAP a été évalué à $7{,}8 \times 10^{-5}$, soit 2 à 3 fois moins que ce que l'on peut rencontrer en milieu professionnel.

Silice

La silice cristalline a été classée par le Circ dans le groupe 1 des agents cancérogènes certains pour l'homme en 1996 (IARC, 1997). Les études considérées les plus informatives pour l'évaluation de l'association entre exposition à la silice et excès de cancer bronchopulmonaire (CBP) sont les mines d'or du Dakota du Sud, l'industrie de la pierre au Danemark et aux États-Unis, l'industrie du granit du Vermont, l'industrie des diatomées aux États-Unis, l'industrie des briques réfractaires en Chine et en Italie, l'industrie de la

poterie au Royaume-Uni et en Chine, et des registres de silicose en Caroline du Nord et en Finlande. Il a été constaté un excès de risque plus important et reproductible dans les groupes professionnels atteints de silicose, la pneumoconiose du mineur de charbon correspondant à une entité différente (et n'étant pas associée à un excès de risque de cancer bronchopulmonaire). Sur le plan expérimental, il a été retenu par le Circ que la silice cristalline était un cancérogène certain chez le rat.

Les situations d'exposition à la silice cristalline sont multiples, sachant que le pourcentage de silice contenu dans l'aérosol peut être très variable en fonction de la source d'exposition (tableau 7.II).

Tableau 7.II : Situation d'exposition à la silice cristalline et pourcentage de silice (d'après IARC, 1997)

Mines	En général inférieur à 15 % (quartz)
Carrières de granit, taille de pierres et industrie apparentée	10-30 % (quartz)
Fonderie et autres opérations métallurgiques	5-100 % (quartz)
Industrie céramique	Variable (jusqu'à 100 %) (quartz)
Industrie du ciment	En général, inférieur à 5 % (quartz)
Industrie du verre	Variable (jusqu'à plus de 90 %) (quartz)
Industrie de la construction	Variable (quartz)
Décapage métallique	Variable (quartz)
Agriculture	1-17 % (quartz)
Prothèse dentaire	Variable (quartz)
Calcination des diatomées	20-30 % (variété de silice : cristobalite)

Plusieurs revues de la littérature avec méta-analyse ont été publiées postérieurement à l'évaluation du Circ (Kurihara et Wada, 2004 ; Lacasse et coll., 2005 ; Pelucchi et coll., 2006).

À partir de 30 études publiées entre 1966 et 2001, Kurihara et Wada (2004) ont rapporté un risque relatif de cancer broncho-pulmonaire (CBP) lié à l'exposition à la silice de 1,32 (IC 95 % [1,23-1,41]), le risque relatif en présence de silicose (établi à partir de 16 études) étant de 2,37 (IC 95 % [1,98-2,84]). Pour ces mêmes auteurs, le risque relatif de cancer bronchopulmonaire en cas d'exposition à la silice sans silicose était de 0,96 (IC 95 % [0,81-1,15]).

Pelucchi et coll. (2006), procédant à une revue de la littérature des études publiées depuis l'évaluation effectuée par le Circ en 1996, ont pris en compte 45 études (28 études de cohorte, 15 études cas-témoins, 2 études de mortalité proportionnelle). Ils ont calculé pour les études de cohorte un risque relatif de CBP chez les silicotiques (à partir de 7 études) de 1,69 (IC 95 % [1,32-2,16]), tandis qu'il était de 1,19 (IC 95 % [0,87-1,57]) dans la

seule cohorte permettant d'évaluer ce risque chez les non silicotiques. Dans cette même publication, le risque de CBP associé à la silicose était de 3,27 (IC 95 % [1,32-8,2]) pour une étude cas-témoins, et de 0,97 (IC 95 % [0,68-1,38]) pour l'étude cas-témoins permettant d'évaluer le risque de CBP en l'absence de silicose.

Une revue de la littérature avec méta-analyse a été effectuée par Lacasse et coll. (2005). À partir des 286 publications potentiellement pertinentes identifiées à partir des bases Toxline, Biosis, Embase et Medline entre 1966 et mai 2004, les auteurs ont retenu 31 publications (27 études de cohorte, 4 études cas-témoins), sur la base d'informations disponibles sur la mesure de l'association entre silicose et CBP. À partir des études de cohorte, totalisant 23 305 patients silicotiques, un premier SMR de méta-analyse pour le CBP a été calculé à 2,45 (IC 95 % [1,63-3,66]), avec une hétérogénéité entre les études, persistant après exclusion des cohortes de mineurs de fond (3 études) ou des études effectuées à partir de registres de maladie professionnelle (14 études). Une seconde analyse réalisée sur les cohortes permettant un calcul de SMR ajusté sur le tabagisme, suivant la méthode proposée par Axelson (1978) a conclu à un SMR de méta-analyse pour le CBP de 1,60 (IC 95 % [1,33-1,93]), cette analyse portant sur 2 611 sujets issus de 4 cohortes, sans hétérogénéité entre ces 4 cohortes. Enfin, une troisième analyse, effectuée à partir de sujets de 10 études ayant évalué le risque de CBP chez les non fumeurs, a conduit à un SMR de méta-analyse pour le CBP de 1,52 (IC 95 % [1,02-2,26]), sans hétérogénéité entre les études. Il est à noter que ce dernier résultat représente très vraisemblablement une sous-estimation du risque réel de CBP dans les populations silicotiques, puisque la population de référence comporte des fumeurs.

Par ailleurs, l'étude spécifique des 4 études cas-témoins considérées pertinentes conduit à un *odds ratio* de méta-analyse de 1,70 (IC 95 % [1,15-2,53]) avec l'absence d'hétérogénéité entre les études.

Il ressort des méta-analyses publiées postérieurement à l'évaluation du Circ, que le risque relatif de CBP associé à l'exposition professionnelle à la silice cristalline est généralement compris entre 1,2 et 1,4, ce risque relatif, en présence de silicose, étant plus généralement compris entre 2 et 2,5, et d'environ 1,6 après ajustement sur le tabagisme.

Il est à mentionner que l'évaluation du risque de CBP dans des populations antérieurement exposées, mais indemnes de silicose, conduit à écarter une proportion importante de sujets ayant eu des expositions cumulées élevées. Si un risque relatif issu de méta-analyse concernant l'association entre silicose et CBP semble plus faible dans des publications récentes (Pelucchi et coll., 2006), ce phénomène mériterait d'être rapproché du caractère plus récent des études (et donc vraisemblablement du recrutement éventuel de cas de silicose consécutifs à des niveaux d'exposition moins importants que dans des études plus anciennes).

L'analyse de la relation dose-réponse entre silice et CBP a été évaluée par Steenland et coll. (2001), à partir de 10 cohortes regroupées, totalisant 65 980 sujets dont 44 160 mineurs, et 21 820 non mineurs (les anciens mineurs de charbon étant exclus). Les auteurs ont rapporté un lien entre l'exposition cumulée à la silice et un excès de CBP (p = 0,0001), avec une progression de l'*odd ratio* en fonction des quintiles d'exposition cumulée ou des quintiles d'exposition moyenne sur la carrière. Si les sujets dont l'exposition cumulée était de moins de 0,4 mg/m^3 × années sont pris pour référence, un excès de risque de CBP est observé pour les trois quintiles d'exposition cumulée les plus élevés : 2 à 5,4 mg/m^3 × années (OR = 1,3 ; IC 95 % [1-1,6]) ; 5,4 à 12,8 mg/m^3 × années (OR = 1,5 ; IC 95 % [1,2-1,8]), et plus de 12,8 mg/m^3 × années (OR = 1,6 ; IC 95 % [1,3-2,1]).

À partir des données issues de ces mêmes cohortes, Steenland (2005) a calculé que l'excès de risque de CBP vie entière (jusqu'à l'âge de 75 ans) pour une exposition d'une durée de 45 ans à un niveau de 0,1 mg/m^3 (valeur limite maximale admissible sur 8 h en milieu de travail en France) était de 1,7 % (IC 95 % [0,2-3,6]), s'ajoutant au risque de décès de base qui était de 7,5 % pour le CBP. Pour estimer l'ordre de grandeur, il prend en comparaison le niveau de risque de décès par CBP (jusqu'à 75 ans) lié au tabac : il est de 1 % chez les non fumeurs, tandis que les fumeurs ont un excès de risque de 9 % (conduisant à un risque absolu de 10 %), sous l'hypothèse d'un risque relatif de CBP de 15 pour les fumeurs *versus* non fumeurs.

Cadmium

Expositions professionnelles

Le cadmium et ses dérivés ont été classés par le Circ dans le groupe 1 des agents cancérogènes certains pour l'homme en 1993 (IARC, 1993). L'évaluation du Circ s'est appuyée sur les données provenant de 7 cohortes indépendantes, concernant la fabrication de piles nickel-cadmium (au Royaume-Uni et en Suède), l'industrie métallurgique, en particulier les alliages cuivre-cadmium (Royaume-Uni, Suède), l'industrie de récupération du cadmium (États-Unis), diverses usines de fabrication de produits contenant du cadmium (Royaume-Uni), et des fonderies (Chine). Le classement dans le groupe 1 résulte d'un excès de CBP retenu chez l'homme (en particulier dans la cohorte de fabrication de piles nickel-cadmium en Grande-Bretagne, la cohorte américaine dans l'industrie de récupération du cadmium, et celle constituée des 17 usines de fabrication de produits contenant du cadmium au Royaume-Uni), ainsi que d'un pouvoir cancérogène certain chez l'animal (IARC, 1993).

Depuis cette époque, plusieurs publications sont parues permettant de réévaluer l'excès de risque de CBP dans plusieurs des cohortes antérieurement prises en compte par le Circ. Ces publications sont brièvement décrites, dans la mesure où elles permettent de documenter l'évolution du niveau de risque de CBP mesuré dans un contexte où les niveaux d'exposition aux différents dérivés du cadmium ont progressivement diminué à partir de 1950.

Dans la cohorte de production de piles nickel-cadmium au Royaume-Uni, Sorahan et Esmen (2004) ont présenté les résultats du suivi de 926 hommes exposés au moins un an entre 1947 et 1975, le suivi étant assuré jusqu'en 2000. Le SMR (CBP) est de 111 (IC 95 % [81-148]) sans relation dose-effet observée, ni tendance en fonction de l'année d'embauche. L'excès est donc globalement moins élevé que dans la publication antérieure sur la même cohorte (Sorahan, 1987), qui s'appuyait sur le suivi de 3 025 sujets (dont 2 259 hommes) dont l'exposition avait été d'au moins un mois à partir de 1923 et qui avaient été suivis jusqu'en 1984. En effet, dans cette publication le SMR (CBP) était de 130 (IC 95 % [107-157]). Aucune de ces évaluations n'a pu prendre en compte le facteur tabac. Même si l'évaluation la plus récente de la cohorte a comporté des estimations plus approfondies concernant l'évaluation des expositions, il est à noter que la population n'est pas comparable à la cohorte initiale (date d'embauche différente, durée minimale d'exposition différente). L'exposition aux dérivés du cadmium a diminué de l'ordre d'un facteur 100 entre la période précédant les années 1950 et la période postérieure à 1975 (niveau d'exposition > 0,5 mg/m^3 avant 1950, < 0,2 mg/m^3 après 1967, et généralement < 0,05 mg/m^3 après 1975)[7].

Un phénomène analogue de diminution des niveaux d'exposition aux dérivés du cadmium a été documenté dans la cohorte d'ouvriers de production de piles nickel-cadmium en Suède (Elinder et coll., 1985 ; Jarup et coll., 1998). Les niveaux d'exposition aux oxyde et hydroxyde de cadmium étaient de l'ordre de 1 mg/m^3 vers 1947, de l'ordre de 0,05 mg/m^3 entre 1968 et 1974, et à environ 0,02 mg/m^3 après 1975. Les données d'actualisation de la cohorte (Jarup et coll, 1998), chez 900 sujets (717 hommes) exposés durant au moins un an entre 1931 et 1982 et suivis jusqu'en 1992, montrent un excès de CBP (SMR = 176 ; IC 95 % [101-287]), sans relation dose-effet pour les expositions au cadmium ou au nickel.

Dans les cohortes concernant les ouvriers de l'industrie métallurgique (fabrication d'alliage cuivre-cadmium) au Royaume-Uni, il est également signalé une diminution des niveaux d'exposition (Sorahan et coll., 1995). Ainsi, les niveaux d'exposition au cadmium sont estimés à environ 0,6 mg/m^3 avant 1930, de l'ordre de 0,2-0,3 mg/m^3 entre 1943 et 1962, et inférieurs à 0,21 mg/m^3 après 1972 au Royaume-Uni (Sorahan et coll., 1995).

7. En règle générale, les diminutions d'exposition aux facteurs cancérogènes de l'environnement professionnel ne concernent que les pays de l'hémisphère Nord et non le monde entier.

Une réévaluation de la cohorte d'ouvriers de récupération du cadmium aux États-Unis (« *Globe cohort* ») (Sorahan et Lancashire, 1997) a conduit à une nouvelle estimation de la relation dose-effet pour le risque de CBP. À partir d'historiques professionnels détaillés sur la période 1926-1976, permettant le calcul d'index d'exposition cumulée, les auteurs ont réévalué la relation dose-effet pour le risque de CBP. Il est identifié une relation dose-effet qui est significative dans le sous-groupe des sujets ayant eu une exposition mixte cadmium-arsenic (en prenant les sujets ayant une exposition cumulée au cadmium < 200 mg/m^3 × jours pour référence, le RR (CBP) pour le groupe ayant une exposition cumulée de 200-499 mg/m^3 × jours est de 0,81, IC 95 % [0,17-3,82] ; le RR (CBP) pour le groupe ayant une exposition cumulée de 500-999 mg/m^3 × jours est de 1,83, IC 95 % [0,36-9,39] ; le RR (CBP) est de 4,02, IC 95 % [1,34-12,03] pour le groupe ayant une exposition cumulée au cadmium > 1 000 mg/m^3 × jours). Dans le sous-groupe des ouvriers ayant été exposés au cadmium sans exposition concomitante à l'arsenic, l'excès de risque de CBP dans les groupes d'expositions cumulées les plus élevées n'est pas significatif.

Il ressort de l'analyse des cohortes les plus récentes concernant les sujets exposés au cadmium en milieu de travail, que le risque de CBP est observé dans les populations ayant eu les expositions les plus anciennes, et des niveaux d'exposition cumulée vraisemblablement les plus élevés, avec éventuellement association à d'autres agents cancérogènes, parfois incomplètement évalués. Ces données ont été soulignées dans une revue de la littérature récente (Verougstraete et coll., 2003).

Expositions environnementales

Le risque de CBP associé aux expositions environnementales au cadmium a été moins documenté. Dans une étude récente portant sur 994 sujets séjournant dans des régions contaminées (au voisinage de 3 fonderies de zinc) ou dans une région non contaminée en Belgique, il a été rapporté un excès de risque de CBP associé au niveau d'excrétion urinaire du cadmium et à la concentration de cadmium dans les sols (Nawrot et coll., 2006). Après exclusion de 42 sujets ayant eu une exposition professionnelle au cadmium, les auteurs rapportent que le doublement du taux de cadmium urinaire est associé à un RR (CBP) de 1,73 (IC 95 % [1,09-2,72]), tandis que le doublement de la concentration de cadmium dans le sol est associé à un RR (CBP) de 1,49 (IC 95 % [1,04-2,14]). Dans les régions contaminées, le RA (CBP) est estimé à 61 %, voisin de celui attribuable au tabagisme (73 %). Les études antérieurement effectuées n'avaient en revanche pas objectivé d'excès de risque de cancer (en particulier CBP) en rapport avec des expositions environnementales au cadmium (Verougstraete et coll., 2003).

Rayonnements ionisants

L'estimation du risque de cancer du poumon associé à une exposition aux rayonnements ionisants nécessite le calcul de la dose délivrée aux poumons. Des coefficients de dose, permettant d'obtenir les doses aux poumons à partir des expositions, peuvent être fournis par l'EPA (*Environmental Protection Agency*) ou la CIPR (Commission internationale de protection radiologique, en anglais *International Commission on Radiological Protection* ou ICRP) (Eckerman et Ryman, 1993 ; ICRP, 1999). Néanmoins, selon le type d'exposition (externe ou interne), l'estimation des doses peut être entachée d'incertitudes plus ou moins importantes. À l'heure actuelle, la majorité des études épidémiologiques sur le risque de cancer du poumon associé au radon ont reposé sur des données d'exposition (en *working level months* (WLM) pour les expositions professionnelles et en Becquerels par m^3 (Bq/m^3) pour les expositions domestiques), sans passer par un calcul des doses.

Exposition par rayonnement externe (rayons X ou γ)

La cohorte des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki inclut plus de 86 000 personnes pour lesquelles la dose a été estimée. L'étude de cette cohorte a permis de mettre en évidence une augmentation du risque de décès par cancer du poumon après l'exposition avec un délai de latence moyen de l'ordre de 20 ans, comme d'ailleurs pour la plupart des cancers solides. Sur les 1 264 décès par cancer du poumon observés, environ 100 sont attribués à l'exposition externe aux rayonnements ionisants par les auteurs (Preston et coll, 2003). Après prise en compte de la consommation individuelle de tabac, l'excès de risque par unité de dose diminue avec l'âge atteint (ou avec le délai depuis l'exposition). L'excès de risque relatif estimé est de 0,89 par Sievert (Sv) pour un âge atteint de 70 ans (Pierce et coll., 2003 et 2005).

Ces résultats ont été confortés par de nombreuses autres études, en particulier au sein de populations ayant été exposées pour des raisons médicales (*United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*, Unscear, 2000). Une étude conjointe internationale des travailleurs de l'industrie nucléaire de 15 pays, portant sur plus de 400 000 individus, montre une augmentation du risque de décès par cancer du poumon avec l'exposition externe cumulée durant l'activité professionnelle : excès de risque relatif de 1,86 par Sv (Cardis et coll., 2005). Néanmoins, la consommation de tabac n'a pas été considérée dans cette étude, et une étude cas-témoins nichée au sein de la cohorte a été mise en place afin de vérifier ces résultats après prise en compte du tabagisme (Alpha-Risk, 2006).

Exposition au radon

L'inhalation du gaz radon (et de ses descendants radioactifs) peut entraîner une irradiation alpha des cellules des bronches et des poumons, et induire le développement d'un cancer. Le radon a été classé cancérogène pulmonaire certain pour l'homme par le Centre international de la recherche sur le cancer en 1987 (IARC, 1988).

Des études sur des populations de mineurs ont été mises en place dès les années 1960. Une analyse conjointe de 11 cohortes, incluant plus de 60 000 mineurs (uranium, étain, fer, fluorspath) a été publiée à partir de 1994 (Lubin et coll., 1994 ; *National Research Council*, NRC, 1999). Cette analyse montrait une augmentation significative du risque de décès par cancer du poumon avec l'exposition cumulée au radon. Une telle association est également retrouvée dans la cohorte des mineurs d'uranium français, qui inclut aujourd'hui plus de 5 000 mineurs suivis plus de 30 ans (Rogel et coll., 2002 ; Laurier et coll., 2004 ; Vacquier et coll., 2005). Cette relation persiste après prise en compte du tabagisme des mineurs (Leuraud et coll., 2007). Les résultats actuels indiquent une interaction sub-multiplicative entre le tabac et le radon (NRC, 1999). L'analyse montre également une réduction du risque par unité d'exposition avec l'âge à l'exposition et une diminution du risque avec le délai depuis l'exposition (NRC, 1999 ; Tirmarche et coll., 2003). Le risque associé à l'exposition diminue d'un facteur 2 par décade, et revient très proche du risque des non exposés 30 ans après la fin de l'exposition (figure 7.1). D'après une autre étude, le délai de latence moyen serait de

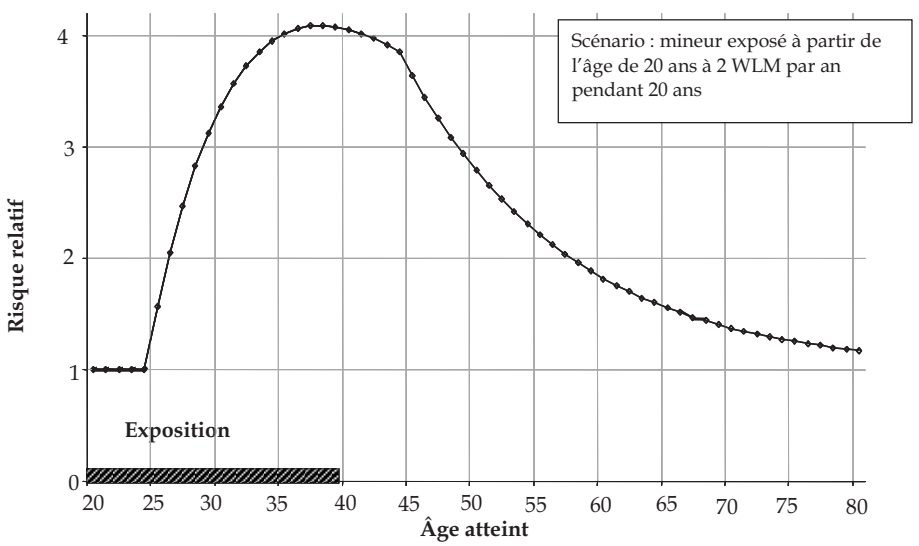


Figure 7.1 : Facteurs modifiant la relation entre l'exposition cumulée au radon et le risque de décès par cancer du poumon chez les mineurs d'uranium (étude conjointe franco-tchèque, d'après Tirmarche et coll., 2003)

l'ordre de 19 à 25 ans (Archer et coll., 2004). Les recherches se poursuivent dans le cadre d'un projet de recherche européen regroupant plus de 50 000 mineurs suivis sur plusieurs dizaines d'années, et pour lesquels une reconstitution précise des expositions professionnelles a été effectuée (Tirmarche et coll., 2003 ; Alpha-Risk, 2006).

À partir des années 1980, des études ont été mises en place dans de nombreux pays afin de vérifier l'existence d'un risque de cancer du poumon associé au radon dans les habitations. En France, une étude cas-témoins a été effectuée sur 486 cas et 984 témoins. L'historique tabagique de chaque individu a été reconstitué de façon détaillée. Des dosimètres ont été placés dans chacune des habitations occupées par les cas et les témoins durant les 30 années précédentes (Baysson et coll., 2004a, 2005). Au total, plus d'une vingtaine d'études cas-témoins ont été publiées, mais ces études séparées étaient limitées en termes de puissance statistique (Baysson, 2004b). Pour pallier à cette limite, des analyses conjointes ont été mises en place en Europe et en Amérique du Nord (Lubin, 2003 ; Darby et coll., 2005 et 2006 ; Krewski et coll., 2005). Ces études incluent plusieurs milliers de cas. Elles confirment, après prise en compte de la consommation individuelle de tabac, l'existence d'une augmentation du risque de cancer du poumon avec l'exposition domestique au radon. L'excès de risque relatif estimé est de l'ordre de 8 à 10 % pour 100 Bq/m^3 (figure 7.2). Le risque devient significatif

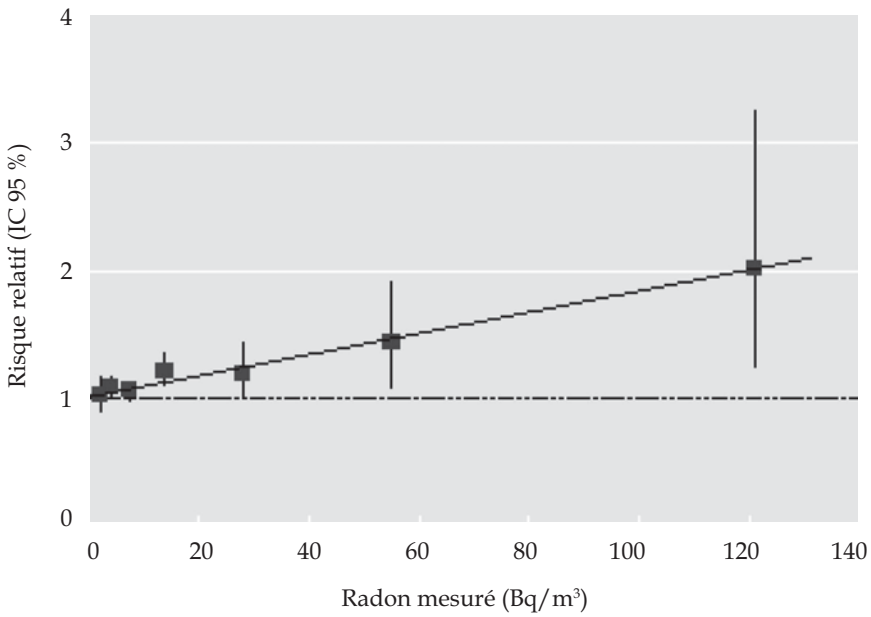


Figure 7.2 : Risque de cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon dans l'étude conjointe des études cas-témoins européennes (d'après Darby et coll., 2005)

à partir de 200 Bq/m^3 (Darby et coll., 2005). Dans cette étude, il n'apparaît pas d'interaction significative avec le tabagisme. Les estimations issues de ces deux analyses sont cohérentes (Baysson et coll., 2004a).

Des estimations quantitatives du risque de cancer du poumon attribuable au radon domestique ont été effectuées, localement en Bretagne (Pirard et Hubert, 2001) et en Corse (Franke et Pirard, 2006), et pour l'ensemble du pays (Catelinois et coll., 2006). L'objectif de cette dernière étude était de fournir une estimation nationale du risque, et d'estimer l'impact du choix du modèle. L'exposition au radon était estimée à partir des données de la campagne nationale de mesure des concentrations de radon (Billon et coll., 2005). L'analyse utilisait la moyenne arithmétique de la concentration de radon dans chaque département, en tenant compte de la variabilité des concentrations à l'intérieur de chacun des départements. Les différents modèles disponibles ont été considérés, issus des études des mineurs ou des études en population générale. Au total, selon le modèle utilisé et en tenant compte de la distribution des concentrations de radon, entre 2,2 % (intervalle d'incertitude à 90 % [0,3–4,4]) et 12,4 % (II 90 % [11,9–12,8]) des cancers du poumon survenant par an en France pourraient être attribuables au radon. En plus de cette estimation globale, l'article propose également une segmentation du risque en fonction du niveau de concentration. Ainsi, il apparaît par exemple que 27 % des décès par cancer du poumon sont attribuables aux 9 % d'habitations ayant une concentration de radon supérieure à 200 Bq/m^3 (Catelinois et coll., 2006).

Expositions internes autres que le radon

Des études se sont également intéressées au risque de cancer du poumon associé à des expositions internes à l'uranium ou au plutonium, au sein de populations de travailleurs de l'industrie nucléaire, dans le cadre du cycle du combustible ou dans des usines de préparation d'armes atomiques (Unscear, 2000). Néanmoins, ces études sont souvent limitées par l'absence ou la mauvaise qualité des données sur le tabagisme, et par les incertitudes liées à la reconstitution des doses internes dues à l'incorporation de ces radio-nucléides.

Au total, 16 études de cohortes de travailleurs exposés au risque d'incorporation par l'uranium ont été publiées de 1985 à 2004 (Tirmarche et coll. 2004). Six de ces études ont indiqué une augmentation du risque de décès par cancer du poumon chez ces travailleurs (SMR élevé), mais seulement 2 ont permis de mettre en évidence une augmentation du risque avec la dose interne. Deux études cas-témoins effectuées récemment ne retrouvent pas d'augmentation du risque de cancer du poumon avec la dose interne (Brown et coll., 2004 ; Richardson et coll., 2006). Notons que seules 2 de ces études permettaient de contrôler l'effet du tabac.

Pour ce qui est du risque associé au plutonium, les études effectuées sur les travailleurs de Sellafield en Grande-Bretagne n'ont pas montré d'augmentation

du risque de cancer du poumon (Omar et coll., 1999 ; McGeoghegan et coll., 2003). L'étude cas-témoins effectuée au sein des travailleurs de l'usine de *Rocky Flats* aux États-Unis a observé une association significative entre le risque de cancer du poumon et la dose interne estimée due au plutonium, y compris après prise en compte du tabagisme (Brown et coll., 2004). En Russie, plusieurs études ont analysé le risque de cancer du poumon chez les travailleurs de l'usine de production d'armement de Mayak exposés au plutonium. Des études les plus récentes, sont fondées sur une reconstitution de doses plus précise et une prise en compte du tabagisme. Elles confirment l'augmentation du risque de décès par cancer du poumon en relation avec la dose dûe à l'incorporation de plutonium, avec toutefois des variations importantes des coefficients de risque (Tokarskaya et coll., 2002 ; Kreisheimer et coll., 2003 ; Gilbert et coll., 2004 ; Jacob et coll., 2005). L'étude de Gilbert et coll. (2004) indique de plus une diminution du risque par unité de dose avec l'âge atteint.

En conclusion, l'existence d'un risque de cancer du poumon radio-induit est désormais bien établie, et plusieurs études fournissent des estimations de la relation dose-effet, en particulier pour ce qui est de l'exposition externe ou de l'inhalation de radon. Des incertitudes demeurent pour ce qui concerne l'estimation des doses et des risques associés aux expositions internes. Des projets de recherche sont en cours qui devraient permettre d'apporter de nouvelles connaissances dans les années à venir (Alpha-Risk 2006).

Arsenic

Expositions professionnelles

En santé au travail, de nombreuses publications font état d'un excès de cancer du poumon en rapport avec l'exposition à l'arsenic (As). Elles sont d'interprétation difficile dans la mesure où il y a systématiquement exposition simultanée à d'autres cancérogènes pulmonaires démontrés ou suspectés, comme la silice (Algranti et coll. 2001 ; Chen et coll. 2006) ou des métaux lourds, cadmium (Binks et coll., 2005) ou nickel (Grimsrud et coll., 2005). Enfin, de nombreuses études tendent à montrer une interaction synergique avec la fumée de tabac vis-à-vis du risque de cancer du poumon (Hertz-Picciotto et coll., 1992 ; Ferreccio et coll., 2000 ; Chen et coll., 2004).

Expositions de la population générale

En population générale, on dispose d'études écologiques de mortalité par cancer du poumon à Taïwan (Chen et coll., 1985 ; Chen et Wang, 1990 ; Chiu et coll., 2004 ; Guo, 2004), au Chili (Rivara et coll., 1997), en Argentine

(Hopenhayn-Rich et coll., 1998), en Belgique (Buchet et Lison, 1998) et en France (Dondon et coll., 2005), L'étude de Chen et coll. (1985) fait état d'une différence de prévalence du tabagisme entre les zones exposées et les zones témoins (40 % et 32 % respectivement) qui ne semble pas pouvoir expliquer la différence de risque de cancer du poumon, nettement plus marqué dans les zones exposées. Les autres auteurs ne discutent pas l'influence du tabac ou indiquent qu'à leur avis elle n'a que peu d'effet sur les résultats.

Des études de cohortes on été conduites à Taïwan (Chiou et coll., 1995 ; Chen et coll., 2004), aux États-Unis (Lewis et coll., 1999), au Japon (Tsuda et coll., 1995) et des études cas-témoin à Taïwan (Chen et coll., 1986) et au Chili (Ferreccio et coll., 2000). L'influence du tabac a été prise en compte dans ces études.

Les résultats de toutes ces études, quel qu'en soit le protocole (écologique ou étiologique) convergent pour l'établissement d'un lien entre cancer du poumon et présence d'arsenic dans l'eau de boisson (figure 7.3).

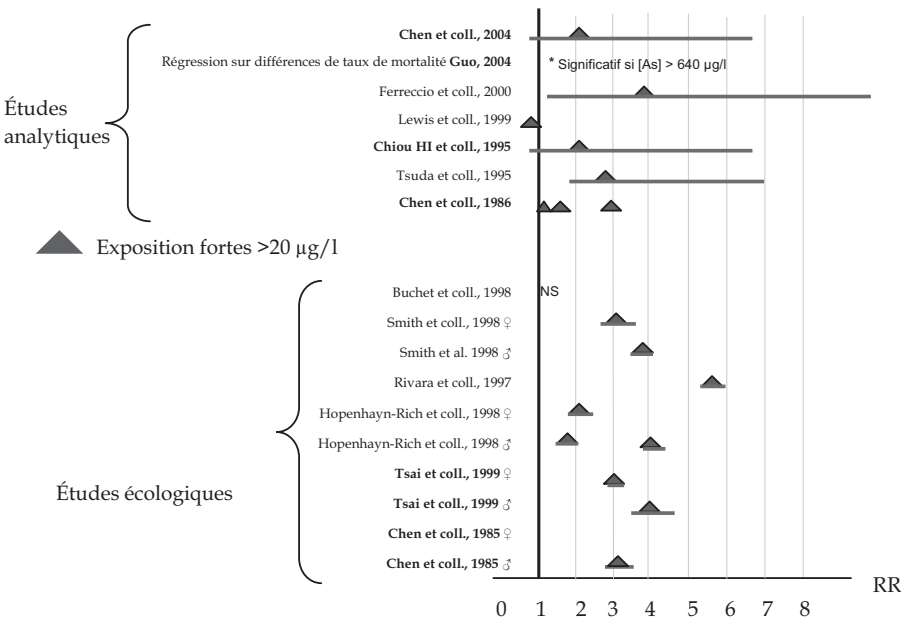


Figure 7.3 : Arsenic dans l'eau de boisson et cancer du poumon

En gras : études en zones très exposées à Taïwan (RR=risque relatif)

Le type de cancer pulmonaire préférentiellement induit par l'As est discuté. Les données de Guo et coll. (2004) suggèrent que l'arsenic, par ingestion, induit préférentiellement des cancers épidermoïdes ou des cancers à petites cellules plutôt que des adénocarcinomes. D'autres travaux ont étudié le lien entre inhalation d'arsenic et cancer du poumon en prenant en compte

l'histopathologie mais rapportent des résultats divergents (Newman et coll., 1976 ; Axelson et coll., 1978 ; Wicks et coll., 1981 ; Pershagen et coll., 1981). L'induction préférentielle d'un type de cancer du poumon par ingestion d'As reste à confirmer.

Deux équipes différentes ont conduit une modélisation du risque de cancer du poumon à partir des données recueillies à Taïwan, dans les mêmes zones d'exposition chronique, parfois considérable, à l'As. Chen et coll. (1992) ont estimé à partir du modèle multi-étapes d'Armitage-Doll, sur 900 000 personnes-années et 304 cas observés, que le risque de cancer du poumon lié à l'ingestion quotidienne de 10 µg d'As_i était de l'ordre de 10^{-2} pour les deux sexes. Morales et coll. (2000) ont utilisé les mêmes données en prenant deux populations de référence distinctes, l'ensemble de Taïwan et la région Sud-ouest, aux caractéristiques socio-démographiques plus proches de celles des cas. À partir de 266 cas de cancer du poumon observés chez les deux sexes dans une zone où la concentration en As_i dans l'eau pouvait dépasser les 600 µg/l, ces auteurs ont appliqué un modèle linéaire généralisé (GLM) tenant compte de l'âge et du niveau d'exposition. La prise en compte de l'âge a été modélisée à la fois par *splines* (naturels) de régression, ainsi que grâce à des modèles linéaire et quadratique. Les doses ont été prises en compte de manière linéaire ou transformée (log, racine carrée), la relation dose-effet a été testée comme linéaire, quadratique, exponentielle-linéaire ou exponentielle-quadratique. Un modèle multi-étapes Weibull a également été testé. Au total, ce sont 9 modèles différents plus le modèle multi-étapes Weibull qui ont été explorés, dont certains sans population de référence. Les différents modèles donnent des estimations de concentration correspondant à la DE_{01} (dose associée à 1 % d'excès de risque) qui varient entre 10 et près de 400 µg/l, les femmes tendant à être un peu plus à risque que les hommes dans tous les cas, y compris pour les autres cancers modélisés (vessie, foie) en principe moins liés au tabac. Au total, les résultats dépendent fortement du choix du modèle (à adéquation similaire), avec un risque estimé particulièrement élevé lorsque la modélisation est effectuée sur des bases internes (sans groupe de référence). À l'inverse, le risque estimé est le plus faible lorsque la population de référence est régionale. Analysant toutes les études qui se prêtent à une modélisation (Chen et coll., 1985 et 1992 ; Ferreccio et coll., 2000 ; Morales et coll., 2000 ; Chiou et coll., 2001), le *National Research Council* (2002) conclut qu'il est raisonnable d'extrapoler linéairement le risque à partir de la DE_{01} et l'excès de risque de cancer du poumon aux États-Unis pour une vie entière est aux environs de $4\ 10^{-4}$ en incidence pour une exposition à une eau dont la concentration en As est de 3 µg/l.

En conclusion, si la cancérogénicité pulmonaire de l'As_i fait consensus, le risque attribuable n'est pas calculable pour la France faute de données adéquates d'exposition, ce qui empêche aussi l'estimation de l'impact en population à partir de modélisations comme celles effectuées par Morales et coll. (2000). Par ailleurs, le mode d'action n'est pas élucidé (*National Research*

Council, 2002 ; Tchounwou et coll., 2003), ce qui rend plus incertain l'usage des résultats d'extrapolation à très faibles doses pour l'estimation de l'impact sur la santé publique, là où les données d'exposition le permettent (au niveau départemental par exemple).

Béryllium

Les études épidémiologiques sur le risque cancérogène lié au béryllium (B)e ont été conduites en milieu de travail. La voie d'exposition considérée était l'inhalation. Le Circ a classé le Be comme agent cancérogène certain pour l'homme (IARC, 1997). L'étude principale était la cohorte du NIOSH (*National Institute for Occupational Safety and Health*) qui portait sur plus de 9 000 travailleurs dans 7 usines différentes (Ward et coll., 1992). Dans ce travail, les risques de cancer du poumon augmentent avec l'exposition (estimée sur la durée d'emploi car il n'y a pas d'estimation précise des expositions) et les auteurs considèrent qu'ils ne sont pas explicables par l'usage du tabac. Une enquête cas-témoin plus récente nichée sur l'une des usines de la cohorte NIOSH (142 cas de cancer du poumon) montre un excès significatif de risque lorsque l'exposition est assortie d'un temps de latence de 20 ans (mais pas pour l'exposition cumulée sans prise en compte de ce temps de latence) (Sanderson et coll., 2001). En revanche, une réanalyse de la cohorte du NIOSH par Levy et coll. (2002) montre que les associations sont plus faibles et généralement non significatives lorsqu'une nouvelle estimation du risque de cancer lié au tabac est utilisée ainsi que des taux de mortalité de référence différents, locaux notamment. Enfin, l'étude la plus récente est celle de Brown et coll. (2004) conduite selon un protocole cas-témoin, nichée dans la cohorte de l'usine nucléaire de *Rocky Flats* au Colorado suivie de 1951 à 1989, qui ne montre pas d'association avec l'exposition au Be (Brown et coll., 2004). Les expositions au Be ont été estimées grâce à une matrice emploi-exposition, mais aucun détail sur celles-ci ne figure dans l'article.

En conclusion, depuis l'évaluation de 1997 par le Circ (IARC) qui classe le Be comme cancérogène humain certain chez l'homme (groupe 1), les nouvelles données et analyses disponibles soulèvent des questions sur l'estimation des expositions, les taux de référence et les méthodes d'ajustement sur la consommation de tabac à utiliser. Elles ne permettent pas à ce stade de remettre en cause la conclusion selon laquelle le béryllium est un cancérogène pulmonaire chez l'homme.

Dérivés du chrome

Les études épidémiologiques nombreuses conduites en France (Deschamps et coll., 1995), aux États-Unis (Hayes et coll., 1989), en Allemagne (Korallus

et coll., 1993), au Japon (Kano et coll., 1993), au Royaume-Uni (Davies, 1978 et 1984 ; Davies et Kirsch, 1984), en Norvège (Langard et Norseth, 1975), et en Italie (Costantini et coll., 1989) dans la production de chromates ou de pigments ont montré de manière convergente des excès de cancers du poumon. Tandis que dans la plupart des études (par exemple Deschamps et coll., 1995), le risque croît avec la durée d'emploi, il n'apparaît pas de relation dose-réponse claire dans l'étude de mortalité d'une cohorte constituée des travailleurs de deux usines en Allemagne (Birk et coll., 2006). Une étude sur des travailleurs des États-Unis montre qu'après que des mesures de contrôle des expositions au chrome aient été prises, il n'est plus observé d'excès de cancer du poumon, avec un suivi toutefois limité (Luippold et coll., 2005). La même observation est faite par Alderson et coll. (1981) chez des travailleurs britanniques et par Korallus et coll. (1993) en Allemagne.

Les expositions au chrome (Cr) dans le traitement de surface ont également été associées à un excès de cancer du poumon aux États-Unis (Alexander et coll., 1996), au Royaume-Uni (Sorahan et Harrington, 2000), en Italie (Franchini et coll., 1983) et au Japon (Takahashi et Okubo, 1990).

Cole et Rodu (2005) ont conduit 2 méta-analyses sur le risque de cancer du poumon associé à l'exposition professionnelle au chrome. Ces auteurs ont retenu 46 études qui comportaient un ajustement satisfaisant sur la consommation de tabac : le SMR était de 118 (112-125), un peu moindre lorsque seules les meilleures études étaient prises en compte (SMR = 112 ; 104-119).

Les études de la relation dose-réponse conduites sur les cohortes de travailleurs concluent à l'absence de seuil (Crump et coll., 2003 ; Park et Stayner, 2006).

En conclusion, le Circ (IARC, 1997) a classé le chrome VI comme cancérogène pour l'homme (groupe 1) et conclu que le chrome métallique ainsi que le chrome III ne pouvaient être classés (groupe 3). Les études récentes ont donné des résultats convergents.

Dérivés du nickel

Le Ni n'est pas directement mutagène et semble exercer son action cancérogène par des mécanismes de stress oxydatif (production d'espèces réactives de l'oxygène) provoquant des lésions secondaires de l'ADN, des effets épigénétiques et l'altération de la signalisation intra-cellulaire (Shen et Zhang, 1994 ; Haber et coll., 2000 ; Lu et coll., 2005).

Expositions professionnelles

Les études épidémiologiques portant sur une exposition principale au nickel en milieu professionnel s'intéressent aux effets de l'inhalation. Tant les

données d'incidence en Norvège (Andersen et coll., 1996 ; Grimsrud et coll., 2002 ; 2003 et 2005), au Canada (Chovil et coll., 1981), au Zimbabwe (Parkin et coll., 1994) que les données de mortalité au Royaume-Uni (Sorahan, 2004 ; Sorahan et Williams, 2005), au Canada (Chovil et coll., 1981 ; Roberts et coll., 1984 et 1989) indiquent un effet cancérogène pulmonaire du Ni, surtout dans les activités de raffinage. Les données sont moins convergentes pour les activités minières, par exemple au Canada (Roberts et coll., 1984 et 1989 ; Shannon et coll., 1984 et 1991).

Cependant une étude de mortalité avec des effectifs importants exposés dans des usines d'alliages de Ni aux États-Unis ne montre pas d'excès de cancer du poumon chez les femmes (Arena et coll., 1999) alors qu'il existe un risque accru chez les hommes, lorsque la population de référence est nationale pour ces derniers. Il n'y a plus d'excès de cancer du poumon chez les hommes lorsque la population de référence est locale (Arena et coll., 1998). Les études conduites dans l'industrie minière et d'extraction en Nouvelle-Calédonie ne montrent pas de risque accru de cancer du poumon, probablement en raison d'expositions d'ampleur limitée (Goldberg et coll., 1994).

Expositions de la population générale

Les études environnementales disponibles portent sur les effets des expositions au Ni dans un environnement pollué par les activités minières ou de transformation de ce métal. Leclerc et coll. (Leclerc et coll., 1987) ont étudié tous les cas de cancer respiratoire survenus en trois ans (1978-1981) en Nouvelle-Calédonie. Sur la base de l'examen des adresses successives, résider dans des zones minières pour le Ni semble accroître le risque de cancer du poumon. Les auteurs relèvent toutefois que cette observation pourrait être au moins en partie expliquée par l'usage du tabac et la présence d'amiante dans les sols. Vivre à proximité d'une raffinerie de Ni pourrait par ailleurs être associé à un risque accru de cancer du poumon (Smith et coll., 1987).

En conclusion, le Circ a classé en 1997 les composés du Ni comme des cancérogènes pulmonaires certains pour l'homme (groupe 1) tandis qu'il a classé le Ni métallique comme cancérogène possible (groupe 2B) (IARC, 1997). L'examen de la littérature postérieure à l'évaluation du Circ apporte des éléments supplémentaires en accord avec les conclusions de celui-ci. Il faut souligner que le libellé « nickel » recouvre des espèces chimiques différentes, dont le potentiel cancérogène n'est pas équivalent. Des travaux récents ont tenté de documenter la relation dose-effet pour le risque de cancer du poumon de chacune des espèces (Grimsrud et coll., 2002). Un effet conjoint du tabac est possible, de type additif (Magnus et coll., 1982) ou multiplicatif selon les auteurs (Grimsrud et coll., 2003). Les expositions professionnelles semblent en décroissance dans les pays de l'hémisphère Nord (Grimsrud et coll., 2005 ; Grimsrud et Peto, 2006).

Bibliographie

ALEXANDER, BH, H CHECKOWAY, L WECHSLER, NJ HEYER, JM MUHM TP O'KEEFFE. Lung cancer in chromate-exposed aerospace workers. *J Occup Environ Med* 1996, **38** : 1253-1258

ALDERSON MR, RATTAN NS, BIDSTRUP L. Health of workmen in the chromate-producing industry in Britain. *Br J Ind Med* 1981, **38** : 117-124

ALGRANTI E, MENEZES AM, ACHUTTI AC. Lung cancer in Brazil. *Semin Oncol* 2001, **28** : 143-152

ALPHA-RISK. Risks related to internal and external exposures. *In* : Euratom Research Projects and Training Activities. Volume I. ISBN 92-79-00064-0. EUR 21229. Catalogue KI-NA-21229-EN-C. 2006

AMELI. (l'Assurance Maladie en ligne) 2005
http://www.risquesprofessionnels.ameli.fr/fr/AccueilDossiers/AccueilDossiers_evolution_30et30bis_1.php, 2005 (consulté le 2/03/2007)

AMELI. 2006
http://www.risquesprofessionnels.ameli.fr/media/Stats%20MP%202003.PDF
(consulté le 2/03/2007)

ANDERSEN A, BERGE SR, ENGELAND A, NORSETH T. Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 708-713

ANDERSON KE, CARMELLA SG, YE M, BLISS RL, LE C, MURPHY L, HECHT SS. Metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in nonsmoking women exposed to environmental tobacco smoke. *J Natl Cancer Inst* 2001, **93** : 378-381

ARCHER VE, COONS T, SACCOMANNO G, HONG DY. Latency and the lung cancer epidemic among United States uranium miners. *Health Phys* 2004, **87** : 480-489

ARENA, VC, JP COSTANTINO, NB SUSSMAN CK REDMOND. Issues and findings in the evaluation of occupational risk among women high nickel alloys workers. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 114-121

ARENA, VC, NB SUSSMAN, CK REDMOND, JP COSTANTINO JM TRAUTH. Using alternative comparison populations to assess occupation-related mortality risk. Results for the high nickel alloys workers cohort. *J Occup Environ Med* 1998, **40** : 907-916

AXELSON O. Aspects on confounding in occupational health epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 1978, **4** : 98-102

AXELSON O, DAHLGREN E, JANSSON CD, REHNLUND SO. Arsenic exposure and mortality: a case-referent study from a Swedish copper smelter. *Br J Ind Med* 1978, **35** : 8-15

BAYSSON, TYMEN G, GOUVA S, CAILLAUD D, ARTUS JC, et coll. Case-control study on lung cancer and indoor radon in France. *Epidemiology* 2004a, **15** : 709-716

BAYSSON H, BILLON S, CATELINOIS O, GAMBARD JP, LAURIER D, et coll. Radon et cancer du poumon. *Environnement, Risques et Santé* 2004b, **3** : 368-373

BAYSSON H, TIRMARCHE M, TYMEN G, GOUVA S, CAILLAUD D, et coll. Exposition domestique au radon et risque de cancer du poumon : les résultats d'une étude épidémiologique menée en France. *Rev Mal Respir* 2005 ; **22** : 587-594

BERYLLIUM INDUSTRY SCIENTIFIC ADVISORY COMMITTEE. Is beryllium carcinogenic in humans? *J Occup Environ Med* 1997, **39** : 205-208

BILLON S, MORIN A, CAËR S, BAYSSON H, GAMBARD JP, et coll. French population exposure to radon, terrestrial gamma and cosmic rays. *Radiat Prot Dosimetry* 2005, **113** : 314-320

BINKS K, DOLL R, GILLIES M, HOLROYD C, JONES SR, et coll. Mortality experience of male workers at a UK tin smelter. *Occup Med (Lond)* 2005, **55** : 215-226

BIRK T, MUNDT KA, DELL LD, LUIPPOLD RS, MIKSCHE L, et coll. Lung cancer mortality in the german chromate industry, 1958 to 1998. *J Occup Environ Med* 2006, **48** : 426-433

BOFFETTA P, AGUDO A, AHRENS W, BENHAMOU E, BENHAMOU S, et coll. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 1998, **90** : 1440-1450

BOFFETTA P, NYBERG F. Contribution of environmental factors to cancer risk. *Br Med Bull* 2003, **68** : 71-94

BOTHA JL, IRWIG LM, STREBEL PM. Excess mortality from stomach cancer, lung cancer, and asbestosis and/or mesothelioma in crocidolite mining districts in South Africa. *Am J Epidemiol* 1986, **123** : 30-40

BROWN SC, SCHONBECK MF, MCCLURE D, BARON AE, NAVIDI WC, et coll. Lung cancer and internal lung doses among plutonium workers at the Rocky Flats Plant: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 163-172

BROWN, SC, SCHONBECK MF, MCCLURE D, BARON AE, NAVIDI WC, et coll. Lung cancer and internal lung doses among plutonium workers at the Rocky Flats Plant: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 163-172

BUCHET JP, LISON D. Mortality by cancer in groups of the Belgian population with a moderately increased intake of arsenic. *Int Arch Occup Environ Health* 1998, **71** : 125-130

CARDIS E, VRIJHEID M, BLETTNER M, GILBERT E, HAKAMA M, et coll. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005, **331** : 77

CATELINOIS O, ROGEL A, LAURIER D, BILLON S, HÉMON D, et coll. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk model and uncertainty analysis. *Envir Health Perspect* 2006, **114** : 1361-1366

CHAPMAN RS, MUMFORD JL, HARRIS DB, HE ZZ, JIANG WZ, YANG RD. The epidemiology of lung cancer in Xuan Wei, China: current progress, issues, and research strategies. *Arch Environ Health* 1988, **43** : 180-185

CHAU N, BERTRAND JP, MUR JM, FIGUEREDO A, PATRIS A, et coll. Mortality in retired coke oven plant workers. *Br J Ind Med* 1993, **50** : 127-135

CHEN CC, LEE H. Genotoxicity and DNA adduct formation of incense smoke condensates: comparison with environmental tobacco smoke condensates. *Mutat Res* 1996, **367** : 105-114

CHEN CJ, WANG CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 1990, **50** : 5470-5474

CHEN CJ, CHEN CW, WU MM, KUO TL. Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br J Cancer* 1992, **66** : 888-892

CHEN CJ, CHUANG YC, LIN TM, WU HY. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res* 1985, **45** : 5895-5899

CHEN CJ, CHUANG YC, YOU SL, LIN TM, WU HY. A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Cancer* 1986, **53** : 399-405

CHEN CL, HSU LI, CHIOU HY, HSUEH YM, CHEN SY, et coll. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *Jama* 2004, **292** : 2984-2990

CHEN W, YANG J, CHEN J, BRUCH J. Exposures to silica mixed dust and cohort mortality study in tin mines: exposure-response analysis and risk assessment of lung cancer. *Am J Ind Med* 2006, **49** : 67-76

CHIOU HY, HSUEH YM, LIAW KF, HORNG SF, CHIANG MH et coll. Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: a seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res* 1995, **55** : 1296-1300

CHIOU HY, CHIOU ST, HSU YH, CHOU YL, TSENG CH,et coll. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 2001, **153** : 411-418

CHIU HF, HO SC, YANG CY. Lung cancer mortality reduction after installation of tap-water supply system in an arseniasis-endemic area in Southwestern Taiwan. *Lung Cancer* 2004, **46** : 265-270

CHOVIL A, SUTHERLAND RB, HALLIDAY M. Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. *Br J Ind Med* 1981, **38** : 327-333

CLAXTON LD, MORIN RS, HUGHES TJ, LEWTAS J. A genotoxic assessment of environmental tobacco smoke using bacterial bioassays. *Mutat Res* 1989, **222** : 81-99

COLE P, RODU PB. Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality: a series of meta-analyses. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005, **43** : 225-231

COPAS JB, SHI JQ. Reanalysis of epidemiological evidence on lung cancer and passive smoking. *BMJ* 2000, **320** : 417-418

COSTANTINI AS, PACI E, MILIGI L, BUIATTI E, MARTELLI C, LENZI S. Cancer mortality among workers in the Tuscan tanning industry. *Br J Ind Med* 1989, **46** : 384-388

CRUMP C, CRUMP K, HACK E, LUIPPOLD R, MUNDT K, et coll. Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. *Risk Anal* 2003, **23** : 1147-1163

DARBY S, D HILL, A AUVINEN, J M BARROS-DIOS, H BAYSSON, et coll. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control Studies. *BMJ* 2005, **330** : 223-226

DARBY S, HILL D, DEO H, AUVINEN A, BARROS-DIOS JM, et coll. Residential radon and lung cancer – detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14 208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health* 2006, **32** (suppl 1) : 1-84

DAVIES JM. Lung-cancer mortality of workers making chrome pigments. *Lancet* 1978, **1** : 384

DAVIES JM. Lung cancer mortality among workers making lead chromate and zinc chromate pigments at three English factories. *Br J Ind Med* 1984, **41** : 158-169

DAVIES JM, KIRSCH P. Lung cancer mortality of workers employed in chromate pigment factories. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984, **107** : 65

DESCHAMPS F, MOULIN JJ, WILD P, LABRIFFE H, HAGUENOER JM. Mortality study among workers producing chromate pigments in France. *Int Arch Occup Environ Health* 1995, **67** : 147-152

DOLL R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955,**12** : 81-86

DONDON MG, DE VATHAIRE F, QUÉNEL P, FRÉRY N. Cancer mortality during the 1968-1994 period in a mining area in France. *Eur J Cancer Prev* 2005, **14** : 297-301

ECKERMAN KF, RYMAN JC. External exposures to radionuclides in air, water and soil. Federal Guidance Report 12 (EPA Report 402-R-93-081). Washington, DC, Environmental Protection Agency, 1993

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA). Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. US Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1992

ELINDER CG, KJELLSTROM T, HOGSTEDT C, ANDERSSON K, SPANG G. Cancer mortality of cadmium workers. *Br J Ind Med* 1985, **42** : 651-655

FERRECCIO C, GONZALEZ C, MILOSAVJLEVIC V, MARSHALL G, SANCHA AM, SMITH AH. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* 2000, **11** : 673-679

FINKELSTEIN MM. Radiographic asbestosis is not a prerequisite for asbestos-associated lung cancer in Ontario asbestos-cement workers. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 341-348

FRANCHINI I, MAGNANI F, MUTTI A. Mortality experience among chromeplating workers. Initial findings. *Scand J Work Environ Health* 1983, **9** : 247-252

FRANKE F, PIRARD P. Le radon en Corse : évaluation de l'exposition et des risques associés. Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice, février 2006. http://www.invs.sante.fr.

GILBERT ES, KOSHURNIKOVA NA, SOKOLNIKOV ME, SHILNIKOVA NS, PRESTON DL, et coll. Lung cancer in Mayak workers. *Radiat Res* 2004, **162** : 505-516

GOLDBERG, M, GOLDBERG P, LECLERC A, CHASTANG JF, MARNE MJ, DUBOURDIEU D. A 10-year incidence survey of respiratory cancer and a case-control study within a

cohort of nickel mining and refining workers in New Caledonia. *Cancer Causes Control* 1994, **5** : 15-25

GRIMSRUD TK, PETO J. Persisting risk of nickel related lung cancer and nasal cancer among Clydach refiners. *Occup Environ Med* 2006, **63** : 365-366

GRIMSRUD TK, BERGE SR, HALDORSEN T, ANDERSEN A. Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 2002, **156** : 1123-1132

GRIMSRUD TK, BERGE SR, MARTINSEN JI, ANDERSEN A. Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953-2000. *J Environ Monit* 2003, **5** : 190-197

GRIMSRUD TK, BERGE SR, HALDORSEN T, ANDERSEN A. Can lung cancer risk among nickel refinery workers be explained by occupational exposures other than nickel? *Epidemiology* 2005, **16** : 146-154

GUO HR. Arsenic level in drinking water and mortality of lung cancer (Taiwan). *Cancer Causes Control* 2004, **15** : 171-177

GUO HR, WANG NS, HU H, MONSON RR. Cell type specificity of lung cancer associated with arsenic ingestion. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, **13** : 638-643

GUSTAVSSON P, NYBERG F, PERSHAGEN G, SCHEELE P, JAKOBSSON R, PLATO N. Low-dose exposure to asbestos and lung cancer: dose-response relations and interaction with smoking in a population-based case-referent study in Stockholm, Sweden. *Am J Epidemiol* 2002, **155** : 1016-1022

HABER LT, ERDREICHT L, DIAMOND GL, MAIER AM, RATNEY R, et coll. Hazard identification and dose response of inhaled nickel-soluble salts. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000, **31** : 210-230

HACKSHAW AK, LAW MR, WALD NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997, **315** : 980-988

HAYES RB, SHEFFET A, SPIRTAS R. Cancer mortality among a cohort of chromium pigment workers. *Am J Ind Med* 1989, **16** : 127-133

HECHT SS, CARMELLA SG, LE KA, MURPHY SE, BOETTCHER AJ, et coll. 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol and its glucuronides in the urine of infants exposed to environmental tobacco smoke. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, **15** : 988-992

HECHT SS, YE M, CARMELLA SG, FREDRICKSON A, ADGATE JL, et coll. Metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in the urine of elementary school-aged children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 1109-1116

HECHT SS. Human urinary carcinogen metabolites: biomarkers for investigating tobacco and cancer. *Carcinogenesis* 2002, **23** : 907-922

HERTZ-PICCIOTTO I, SMITH AH, HOLTZMAN D, LIPSETT M, ALEXEEFF G. Synergism between occupational arsenic exposure and smoking in the induction of lung cancer. *Epidemiology* 1992, **3** : 23-31

HESSEL PA, GAMBLE JF, MCDONALD JC. Asbestos, asbestosis, and lung cancer: a critical assessment of the epidemiological evidence. *Thorax* 2005, **60** : 433-436

HIRAYAMA T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981, **282** : 183-185

HOPENHAYN-RICH C, BIGGS ML, SMITH AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998, **27** : 561-569

HUEPER WC. Occupational and environmental cancers of the respiratory system. Springer-Verlag 1966

HUGHES JM, WEILL H. Asbestosis as a precursor of asbestos related lung cancer: results of a prospective mortality study. *Br J Ind med* 1991, **48** : 229-233

HUGHES JM, WEILL H, HAMMAD YY. Mortality of workers employed in two asbestos cement manufacturing plants. *Br J Ind Med* 1987, **44** : 161-174

HUSGAFVEL-PURSIAINEN K. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: a review. *Mutat Res* 2004, **567** : 427-445

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans. IARC, Vol 14, Lyon, France, 1977

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). HAP. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans, vol 32-34, Lyon, France, 1984

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Gaz de coke. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans. Lyon, France, 1987

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Manmade Fibres and Radon. IARC, vol 43, Lyon, France, 1988

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Béryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans. IARC, Lyon, France, 1993, 444p

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans. IARC, Lyon, France, 1997, 506p

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans, Lyon, France, 1997

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Chromium, Nickel and Welding. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.49, Lyon, France, 1997

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Tobacco smoking and involuntary tobacco smoke. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans, Vol 83, Lyon, France, 2004

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). HAP. IARC Monographs on evaluation to carcinogenic risks to humans, Lyon, France, 2006

ILO (INTERNATIONAL LABOUR ORGANIZATION). International Classification of Radiographs of Pneumoconioses, 1980

IMBERNON E. Estimation du nombre de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels. InVS, 2003

INSERM. Effets des principales fibres d'amiante chez l'homme. Expertise collective, Inserm, 1997

INTERNATIONAL COMMISSION FOR RADIATION PROTECTION. The ICRP Database of Dose Coefficients: Workers and Members of the Public. Amsterdam, Elsevier, 1999

IRIS 2001 ASBESTOS. Integrated Risk Information System, US. Environmental Protection Agency. Http://www.epa.gov/iris/subst/0371.htm. Consulté en Mars 2007

JACOB V, JACOB P, MECKBACH R, ROMANOV SA, VASILENKO EK. Lung cancer in Mayak workers: interaction of smoking and plutonium exposure. *Radiat Environ Biophys* 2005, **44** : 119-129

JARUP L, BELLANDER T, HOGSTEDT C, SPANG G. Mortality and cancer incidence in swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup Environ Med* 1998, **55** : 755-759

KANO, K, HORIKAWA M, UTSUNOMIYA T, TATI M, SATOH K, YAMAGUCHI S. Lung cancer mortality among a cohort of male chromate pigment workers in Japan. *Int J Epidemiol* 1993, **22** : 16-22

KORALLUS U, ULM K, STEINMANN-STEINER-HALDENSTAETT W. Bronchial carcinoma mortality in the German chromate-producing industry: the effects of process modification. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, **65** : 171-178

KREISHEIMER M, SOKOLNIKOV ME, KOSHURNIKOVA NA, KHOKHRYAKOV VF, ROMANOW SA, et coll. Lung cancer mortality among nuclear workers of the Mayak facilities in the former Soviet Union. An updated analysis considering smoking as the main confounding factor. *Radiat Environ Biophys* 2003, **42** : 129-135

KREWSKI D, LUBIN JH, ZIELINSKI JM, ALAVANJA M, CATALAN VS, et coll. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology* 2005, **16** : 137-145

KURIHARA N, WADA O. Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers. *Ind Health* 2004, **42** : 303-314

LACASSE Y, MARTIN S, SIMARD S, DESMEULES M. Meta-analysis of silicosis and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31** : 450-458

LAN Q, CHAPMAN RS, SCHREINEMACHERS DM, TIAN L, HE X. Household stove improvement and risk of lung cancer in Xuanwei, China. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 826-835

LANGARD S, NORSETH T. A cohort study of bronchial carcinomas in workers producing chromate pigments. *Br J Ind Med* 1975, **32** : 62-65

LAURIER D, TIRMARCHE M, MITTON N, VALENTY M, GELAS JM, et coll. An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death. *Eur J Epidemiol* 2004, **19** : 139-146

LECLERC A, GOLDBERG M, GOLDBERG P, DELOUMEAUX J, FUHRER R. Geographical distribution of respiratory cancer in New Caledonia. *Arch Environ Health* 1987, **42** : 315-320

LEURAUD K, BILLON S, BERGOT D, TIRMARCHE M, CAËR S, et coll. Lung cancer risk, exposure to radon and tobacco consumption in a nested case-control study of French uranium miners. *Health physics* 2007, **92** : 371-378

LEWIS DR, SOUTHWICK JW, OUELLET-HELLSTROM R, RENCH J, CALDERON RL. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect* 1999, **107** : 359-365

LEVY PS, ROTH HD, HWANG PM, POWERS TE. Beryllium and lung cancer: a reanalysis of a niosh cohort mortality study. *Inhal Toxicol* 2002, **14** : 1003-1015

LING PI, LOFROTH G, LEWTAS J. Mutagenic determination of passive smoking. *Toxicol Lett* 1987, **35** : 147-151

LIU Q, SASCO AJ, RIBOLI E, HU MX. Indoor air pollution and lung cancer in Guangzhou, People's Republic of China. *Am J Epidemiol* 1993, **137** : 145-154

LU H, SHI X, COSTA M, HUANG C. Carcinogenic effect of nickel compounds. *Mol Cell Biochem* 2005, **279** : 45-67

LUBIN J, BOICE JD, EDLING JC, HORNUNG RW, HOWE GR, KUNZ E, et coll. Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground miner studies: National Institutes of Health (NCI), 1994

LUBIN JH. Studies of radon and lung cancer in North America and China. *Radiat Prot Dosimetry* 2003, **104** : 315-319

LUIPPOLD RS, MUNDT KA, DELL LD, BIRK T. Low-level hexavalent chromium exposure and rate of mortality among US chromate production employees. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 381-385

MAGNUS K, ANDERSEN A, HOGETVEIT AC. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 1982, **30** : 681-685

MARTIN JC, IMBERNON E, GOLDBERG M, CHEVALLIER A, BONENFANT S. Occupational risk factors for lung cancer in the French electricity and Gas Industry. *Am J Epid* 2000, **151** : 902-909

MCGEOGHEGAN D, GILLIES M, RIDDELL AE, BINKS K. Mortality and cancer morbidity experience of female workers at the British Nuclear Fuels Sellafield plant, 1946-1998. *Am J Ind Med* 2003, **44** : 653-663

MEGUELLATI-HAKKAS D, CYR D, STUCKER I, FEVOTTE J, PILORGET C, LUCE D, GUENEL P. Lung cancer mortality and occupational exposure to asbestos among telephone linemen: a historical cohort study in France. *J Occup Environ Med* 2006, **48** : 1166-1172

MORALES KH, RYAN L, KUO TL, WU MM, CHEN CJ. Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 655-661

MUMFORD JL, HE XZ, CHAPMAN RS, CAO SR, HARRIS DB, et coll. Lung cancer and indoor air pollution in Xuan Wei, China. *Science* 1987, **235** : 217-220

MZILENI O, SITAS F, STEYN K, CARRARA H, BEKKER P. Lung cancer, tobacco, and environmental factors in the African population of the Northern Province, South Africa. *Tob Control* 1999, **8** : 398-401

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Arsenic in Drinking Water: 2001 Update. Washington, DC, National Academies Press, Joseph Henry Press, 2002

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Committee on Health Risks of Exposure to Radon. Board on Radiation Effects Research. Health effects of exposure to radon. Washington, DC, National Academy Press, USA, BEIR VI report, 1999

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM (NTP). Report on Carcinogens, Eleventh Edition, US, Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 2005

NAWROT T, PLUSQUIN M, HOGERVORST J, ROELS HA, CELIS H, et coll. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: A prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2006, **7** : 119-126

NEWMAN JA, ARCHER VE, SACCOMANNO G, KUSCHNER M, AUERBACH O, et coll. Histologic types of bronchogenic carcinoma among members of copper-mining and smelting communities. *Ann N Y Acad Sci* 1976, **271** : 260-268

OKSA P, KLOCKARS M, KARJALAINEN A, HUUSKONEN MS, VATTULAINEN K, et coll. Prog ression of asbestosis predicts lung cancer. *Chest* 1998, **113** : 1517-1521

OMAR RZ, BARBER JA, SMITH PG. Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br J Cancer* 1999, **79** : 1946

OMS. Air Quality Guidelines for Europe. 2000

PAIRON JC, BROCHARD P, LE BOURGEOIS JP, RUFFIÉ P. Les cancers professionnels (tome I). Margaux Orange, 2000, 688p

PARIS C, BENICHOU J, RAFFAELLI C, GENEVOIS A, FOURNIER L, et coll. Factors associated with early-stage pulmonary fibrosis as determined by high-resolution computed tomography among persons occupationally exposed to asbestos. *Scand J Work Environ Health* 2004, **30** : 206-214

PARK RM, STAYNER LT. A search for thresholds and other nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer. *Risk Anal* 2006, **26** : 79-88

PARKIN DM, VIZCAINO AP, SKINNER ME, NDHLOVU A. Cancer patterns and risk factors in the African population of southwestern Zimbabwe, 1963-1977. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994, **3** : 537-547

PARSONS WD, CARMELLA SG, AKERKAR S, BONILLA LE, HECHT SS. A metabolite of the tobacco-specific lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in the urine of hospital workers exposed to environmental tobacco smoke. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, **7** : 257-260

PELUCCHI C, PIRA E, PIOLATTO G, COGGIOLA M, CARTA P, LA VECCHIA C. Occupational silica exposure and lung cancer risk: A review of epidemiological studies 1996-2005. *Ann Oncol* 2006, **17** : 1039-1050

PERSHAGEN G, WALL S, TAUBE A, LINNMAN L. On the interaction between occupational arsenic exposure and smoking and its relationship to lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 1981, **7** : 302-309

PERSHAGEN G, BERGMAN F, KLOMINEK J, DAMBER L, WALL S. Histological types of lung cancer among smelter workers exposed to arsenic. *Br J Ind Med* 1987, **44** : 454-458

PIERCE DA, SHARP GB, MABUCHI K. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2005, **163** : 694-695

PIERCE DA, SHARP GB, MABUCHI K. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2003, **159** : 511-520

PIRARD PH, HUBERT PH. Le radon en Bretagne : évaluation de l'exposition et du risque associé. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire Note technique DPHD/SEGR/00-79, Mai 2001

POHLABELN H, WILD P, SCHILL W, AHRENS W, JAHN I, et coll. Asbestos fibreyears and lung cancer: a two phase case-control study with expert exposure assessment. *Occup Environ Med* 2002, **59** : 410-414

PRESTON DL, SHIMIZU Y, PIERCE DA, SUYAMA A, MABUCHI K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003, **160** : 381-407

REID A, DE KLERK N, AMBROSINI GL, OLSEN N, PANG SC, et coll. The effect of asbestosis on lung cancer risk beyond the dose related effect of asbestos alone. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 885-889

RICHARDSON DB, WING S. Lung cancer mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant. *Am J Ind Med* 2006, **49** : 102-111

RIVARA MI, CEBRIAN M, et coll. Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. *Toxicol Ind Health* 1997, **13** : 321-338

ROBERTS RS, JULIAN JA, MUIR DC, SHANNON HS. Cancer mortality associated with the high-temperature oxidation of nickel subsulfide. *IARC Sci Publ* 1984, **53** : 23-35

ROBERTS RS, JULIAN JA, MUIR DC, SHANNON HS. A study of mortality in workers engaged in the mining, smelting, and refining of nickel. II: Mortality from cancer of the respiratory tract and kidney. *Toxicol Ind Health* 1989, **5** : 975-993

ROGEL A, LAURIER D, TIRMARCHE M, QUESNE B. Modelling lung cancer risk associated to radon exposure in the French cohort of uranium miners. *J Radiol Prot* 2002, **22** : A101-A106

SANDERSON WT, WARD EM, STEENLAND K, PETERSEN MR. Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am J Ind Med* 2001, **39** : 133-144

SCHERER G, RICHTER E. Biomonitoring exposure to environmental tobacco smoke (ETS): a critical reappraisal. *Hum Exp Toxicol* 1997, **16** : 449-459

SHANNON HS, JULIAN JA, ROBERTS RS. A mortality study of 11,500 nickel workers. *J Natl Cancer Inst* 1984, **73** : 1251-1258

SHANNON HS, WALSH C, JADON N, JULIAN JA, WEGLO JK, THORNHILL PG, CECUTTI AG. Mortality of 11,500 nickel workers-extended follow up and relationship to environmental conditions. *Toxicol Ind Health* 1991, **7** : 277-294

SHEN HM, ZHANG QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994, **102** (suppl 1) : 275-282

SMITH GH, WILLIAMS FL, LLOYD OL.Respiratory cancer and air pollution from iron foundries in a Scottish town: an epidemiological and environmental study. *Br J Ind Med* 1987, **44** : 795-802

SMITH AH, GOYCOLEA M, HAQUE R, BIGGS ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998, **147** : 660-669

SORAHAN T. Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946-84. *Br J Ind Med* 1987, **44** : 803-809

SORAHAN T. Mortality of workers at a plant manufacturing nickel alloys, 1958-2000. *Occup Med (Lond)* 2004, **54** : 28-34

SORAHAN T, LANCASHIRE RJ. Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: An analysis with detailed job histories. *Occup Environ Med* 1997, **54** : 194-201

SORAHAN T, HARRINGTON JM. Lung cancer in Yorkshire chrome platers, 1972-97. *Occup Environ Med* 2000, **57** : 385-389

SORAHAN T, ESMEN NA. Lung cancer mortality in uk nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 108-116

SORAHAN T, WILLIAMS SP. Mortality of workers at a nickel carbonyl refinery, 1958-2000. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 80-85

SORAHAN T, LISTER A, GILTHORPE MS, HARRINGTON JM. Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946-92. *Occup Environ Med* 1995, **52** : 804-812

STAYNER L, BENA J, SASCO AJ, SMITH R, STEENLAND K, KREUZER M, STRAIF K. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health* 2007, **97** : 545-551

STEENLAND K, LOOMIS D, SHY C, SIMONSEN N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Medicine* 1996, **29** : 474-490

STEENLAND K, MANNETJE A, BOFFETTA P, STAYNER L, ATTFIELD M, et coll. Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: An iarc multicentre study. *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 773-784

STEENLAND K. One agent, many diseases: Exposure-response data and comparative risks of different outcomes following silica exposure. *Am J Ind Med* 2005, **48** : 16-23

TAKAGI H, SEKINO S, KATO T, MATSUNO Y, UMEMOTO T. Revisiting evidence on lung cancer and passive smoking: adjustment for publication bias by means of "trim and fill" algorithm. *Lung Cancer* 2006, **51** : 245-246

TAKAHASHI K, OKUBO T. A prospective cohort study of chromium plating workers in Japan. *Arch Environ Health* 1990, **45** : 107-111

TCHOUNWOU PB, PATLOLLA AK, CENTENO JA. Carcinogenic and systemic health effects associated with arsenic exposure-a critical review. *Toxicol Pathol* 2003, **31** : 575-588

TIRMARCHE M, LAURIER D, BERGOT D, BILLON S, BRUESKE-HOHLFELD I, et coll. Quantification of lung cancer risk after low radon exposure and low exposure rate: synthesis from epidemiological and experimental data. Final scientific report, February 2000-July 2003. Contract FIGH-CT1999-00013. Brussels, Belgium: European Commission DG XII; October 2003

TIRMARCHE M, BAYSSON H, TELLE-LAMBERTON M. Exposition à l'uranium et risque de cancer: une revue des études épidémiologiques. *Rev Epidémiol Santé Publique* 2004, **52** : 81-90

TOKARSKAYA ZB, SCOTT BR, ZHUNTOVA GV, OKLADNIKOVA ND, BELYAEVA ZD, et coll. Interaction of radiation and smoking in lung cancer induction among workers at the Mayak nuclear enterprise. *Health Phys* 2002, **83** : 833-846

TRICHOPOULOS D, KALANDIDI A, SPARROS L, MACMAHON B. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981, **27** : 1-4

TSAI SM, WANG TN, KO YC. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health* 1999, **54** : 186-193

TSUDA T, BABAZONO A, YAMAMOTO E, KURUMATANI N, MINO Y, et coll. Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. *Am J Epidemiol* 1995, **141** : 198-209

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation.Vol II, Effects. New York, United Nations, 2000

VACQUIER B, LAURIER D, ROGEL A, CAER S, QUESNE B. Risk of death in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. 9th European Nuclear Conference (ENC), Versailles, 11-14 Dec 2005, *RGN* 2005, **6** : 17

VEROUGSTRAETE V, LISON D, HOTZ P. Cadmium, lung and prostate cancer: A systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2003, **6** : 227-255

WARD E, OKUN A, RUDER A, FINGERHUT M, STEENLAND K. A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am J Ind Med* 1992, **22** : 885-904

WELLS AJ. Lung cancer from passive smoking at work. *Am J Public Health* 1998, **88** : 1025-1029

WICKS MJ, ARCHER VE, AUERBACH O, KUSCHNER M. Arsenic exposure in a copper smelter as related to histological type of lung cancer. *Am J Ind Med* 1981, **2** : 25-31

WILKINSON P, HANSELL DM, JANSENS J, RUBENS M., RUDD RM, et coll. Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on chest radiograph? *Lancet* 1995, **345** : 1074-1078

YU SZ, ZHAO N. Combined analysis of case-control studies of smoking and lung cancer in China. *Lung Cancer* 1996, **14** (suppl 1): S161-70

ZMIROU D, MASCLET P, BOUDET C, DOR F, DÉCHENAUX J. Personal exposure to atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons in a general adult population and lung cancer risk assessment. *J Occup Environ Med* 2000, **42** : 121-126

8

Facteurs de risque débattus

Ce chapitre présente l'état des connaissances épidémiologiques sur des substances ou agents qui n'appartiennent pas à la catégorie 1 du Circ (c'est-à-dire reconnus comme cancérogènes pour l'homme) et dont l'implication comme facteurs de risque de cancer du poumon fait l'objet de débats scientifiques.

Fibres minérales artificielles

Les fibres minérales artificielles (FMA) recouvrent de nombreuses variétés de fibres (filament continu de verre-FCV, laine de roche-LR, laine de verre-LV, laine de laitier-LL, fibres céramiques réfractaires-FCR (groupe 2B du Circ), fibres à usages spéciaux, microfibres de verre-MFV) ayant de multiples applications industrielles (De Vuyst et coll, 1995 ; Inserm, 1999).

Les études les plus informatives concernant les effets sur la santé de l'exposition aux FMA, et en particulier le risque de CBP, sont des études effectuées dans l'industrie de production de ces fibres. Les études concernant les utilisateurs ou réalisées dans la population générale comportent l'inconvénient de porter sur des populations pour lesquelles le type de fibre est généralement mal défini.

Une synthèse des études concernant l'excès de risque de CBP dans l'industrie de production avait été réalisée dans le cadre de l'Expertise collective de l'Inserm en 1998 (Inserm, 1999). Très schématiquement, il n'était pas observé d'excès de mortalité chez les ouvriers de production de FCV (Marsh et coll., 1990 ; Chiazze et coll., 1997 ; Boffetta et coll., 1997). En revanche, un excès de risque significatif de CBP avait été rapporté chez les ouvriers de production de LV ou LR-LL, l'excès étant plus important chez les ouvriers de production LR-LL (Marsh et coll., 1990 et 1996 ; Boffetta et coll., 1997), surtout chez les ouvriers ayant été exposés dans les périodes les plus anciennes (Marsh et coll., 1996). Ces études ne permettaient pas la prise en compte du facteur tabac.

Le Circ a procédé à une réévaluation du risque de cancer lié aux FMA (en particulier de CBP), en octobre 2001, s'appuyant sur des actualisations des

données issues des cohortes antérieurement publiées. Le suivi prolongé n'a cependant pas permis de mettre en évidence d'augmentation du risque de CBP (Marsh et coll., 2001). Il n'a pas été identifié de relation dose-effet lorsqu'on évalue le risque de CBP dans la cohorte européenne en fonction de l'exposition cumulée ou de l'exposition maximale annuelle, tant lors de l'étude de l'ensemble de la cohorte, qu'en restreignant le groupe aux sujets exposés plus d'un an (Consonni et coll., 1998). Une étude cas-témoin dans la cohorte européenne (Kjaerheim et coll., 2002) ne retrouve pas non plus d'excès de risque après prise en compte du facteur tabac. Dans la cohorte des ouvriers de production de LV et/ou FCV aux États-Unis, il n'a pas non plus été objectivé de lien entre l'exposition cumulée ou l'intensité moyenne d'exposition aux fibres et un excès de CBP, tant chez les hommes (Stone et coll., 2001), que chez les femmes (Stone et coll., 2004).

Plus récemment, la cohorte d'ouvriers de production de LV au Canada (2 557 hommes) a permis d'objectiver un excès de risque de CBP (SMR = 163 ; IC 95 % [118-221]) avec un excès plus important chez les ouvriers ayant une durée d'emploi supérieure à 20 ans, et un temps de latence par rapport à la première exposition de plus de 40 ans (SMR (CBP) = 282 ; IC 95 % [113-582]) (Shannon et coll., 2005). Même si l'on note que les auteurs ne disposent pas d'information concernant le tabagisme, et n'ont pas utilisé les taux locaux de mortalité pour leur analyse, l'estimation rapportée est supérieure à celle identifiée dans les deux autres importantes études de cohorte dans l'industrie de production (États-Unis et Europe), et surtout persiste avec une durée de suivi augmentée.

Contrastant avec ces données dans l'ensemble peu convaincantes dans l'industrie de production pour une association entre CBP et exposition aux FMA (essentiellement LV-LR-LL), une étude cas-témoin en population générale en Allemagne a identifié un excès de risque de CBP associé à une exposition aux FMA (Pohlabeln et coll., 2000 ; Bruske-Hohlfeld et coll., 2000). Les auteurs rapportent que l'OR (CBP) après ajustement sur le tabagisme et sur l'exposition à l'amiante, est de 1,48 (IC 95 % [1,17-1,88]) pour l'exposition aux FMA. Il est observé une relation dose-effet pour l'exposition cumulée évaluée en jours, avec un excès significatif au-delà de 250 jours. Dans la mesure où cette étude porte pour l'essentiel sur des sujets utilisateurs de FMA, des co-expositions à l'amiante sont extrêmement fréquentes, et le nombre de sujets exposés aux FMA sans exposition identifiée à l'amiante est faible. Cette observation pose le problème d'un éventuel effet de confusion résiduel de l'amiante persistant après les ajustements effectués.

Il est actuellement trop tôt pour évaluer le risque de CBP lié aux FCR. Des informations fragmentaires sont disponibles dans l'industrie de production, qui concerne des populations d'effectifs faibles. En outre, le recul disponible est inférieur à celui qui existe pour les ouvriers de production de LV-LR-LL.

Une publication préliminaire (Lemasters et coll., 2003) a indiqué l'absence d'excès de CBP dans une cohorte de l'industrie de production aux États-Unis (SMR = 82,5 ; IC 95 % [37,7-156,7]), mais les auteurs soulignent la faible puissance statistique (n = 942 sujets éligibles, dont seulement 87 sont décédés au 31/12/2000 dont 9 cas de CBP, avec un âge moyen de la cohorte de 51,2 ans). Il n'en demeure pas moins qu'il existe des données expérimentales en faveur d'un pouvoir cancérogène de ces FCR (IARC, 2002).

Fumées de diesel

Environ une quarantaine d'études épidémiologiques ont été réalisées depuis les années 1980, afin de rechercher l'existence d'un effet cancérogène de l'exposition aux émissions de moteur diesel chez l'homme. Ces études ont toutes concerné des expositions professionnelles aux fumées diesel et la majorité le cancer du poumon. Cette synthèse repose sur deux méta-analyses publiées et deux synthèses bibliographiques (expertise CNRS, 1998 ; Bathia et coll., 1998 ; Lipsett et Campleman, 1999 ; EPA, 2002).

On distingue trois grands groupes de sujets exposés professionnellement aux fumées de diesel : les conducteurs de locomotives diesel et mécaniciens d'entretien, les conducteurs de poids lourds, autobus, les chauffeurs de taxi et les mécaniciens d'entretien de ces véhicules, enfin les conducteurs d'engins lourds.

Les méta-analyses et synthèses bibliographiques montrent clairement que la majorité des études incluses mettent en évidence des risques relatifs (RR) ou *odds ratio* (OR) supérieurs à 1, le plus souvent de façon significative. L'expertise du CNRS incluait 22 études pour 25 associations évaluées. Vingt deux des 25 RR ou OR étaient supérieurs à 1 (88 %), 10 (40 %) de façon significative et pour 50 % d'entre eux d'une valeur supérieure à 1,35. La méta-analyse de Bathia reposait sur 23 études, dont 21 avec un RR ou OR plus grand que 1. Le méta-RR estimé était de 1,33 (1,24-1,44). À partir de 30 études, dont 6 présentaient plusieurs estimations de risque, Lipsett et Campleman ont travaillé sur une base de 39 risques relatifs estimés. Le méta-RR était de 1,47 (1,029-1,67).

L'existence d'une relation en fonction de la durée d'exposition a été testée dans 10 des 22 études incluses dans le document d'expertise du CNRS. Certaines études mettaient en évidence des relations nettes avec la durée d'exposition, qui n'étaient cependant pas retrouvées dans d'autres études. La stratification sur la durée d'exposition des RR ajustés sur le tabac dans la méta-analyse de Lipsett et Campleman met en évidence une augmentation modeste de la relation chez les sujets exposés plus de 10 ans (RR = 1,64 (1,4-1,93) par rapport à ceux exposés moins de 10 ans RR = 1,4 (1,2-1,6). Cette relation a de plus été testée chez les conducteurs poids lourds (seul type d'emploi pour lequel les auteurs disposaient d'un nombre suffisant

d'études avec information sur les durées d'emploi). Le résultat est un RR = 1,5 (1,2-1,9) pour les durées inférieures à 20 ans et 2,4 (1,5-3,8) pour des durées de plus de 20 ans.

La consommation de tabac et l'exposition à l'amiante constituent deux facteurs de confusion potentiels majeurs dans l'étude de cette relation. Cependant, toutes les études n'ont pas pris en compte la consommation de tabac, en particulier les études de cohortes historiques. Bathia et coll. (1998) et l'expertise CNRS (1998) montrent que si l'on ne considère que les études ayant pris en compte le tabac, on reste avec un nombre important d'études montrant une relation significative entre l'exposition aux fumées de diesel et le risque de cancer du poumon. Lipsett et Campleman (1999) estiment un méta-RR de 1,4 (1,3-1,6) fondé sur les études avec ajustement sur le tabac. La cohorte historique de Garschik et coll. (1988) sur 55 395 employés des chemins de fer aux États-Unis est une étude importante dans la discussion de l'existence d'un lien entre fumées de diesel et cancer du poumon. Les auteurs de cette étude ont développé des recueils complémentaires pour prendre en compte la consommation de tabac dans leur étude. Ils mettent en évidence un RR ajusté de 1,4 (1,01-2,05) et concluent que la prise en compte du tabac conforte l'hypothèse d'une association entre les fumées de diesel et le risque de cancer du poumon (Larkin et coll., 2000).

La prise en considération de l'exposition à l'amiante dans ces études est encore moins fréquente que celle du tabac. Lipsett et Campleman ont estimé un méta-RR de 1,5 [1,3-1,7]. Il faut néanmoins préciser que cette estimation repose sur 5 études dont 4 qui ajustaient simultanément sur le tabac et l'amiante. Il est de ce fait très difficile de séparer l'ajustement sur l'amiante de celui sur le tabac.

Lipsett et Campleman fournissent des estimations de méta-RR par catégories d'emploi : conducteurs de camion (9 études, RR = 1,5 ; [1,3-1,6]) ; salariés des chemins de fer (6 études ; RR = 1,4 ; [1,1-1,9]) ; mécaniciens de garage (6 études ; RR = 1,3 ; [1,03-1,8]) ; conducteurs d'engins lourds/dockers (4 études, RR = 1,3 ; [0,99-1,7]) ; conducteurs bus, taxis (6 études, RR = 1,4 ; [1,3-1,6]). Ainsi dans l'état actuel des connaissances, on ne peut pas conclure que certains emplois entraînent un risque plus élevé que d'autres. Il est de plus important de garder à l'esprit que ces estimations reposent sur un nombre relativement restreint d'études dans chaque catégorie.

Un débat épidémiologique est en cours sur l'interprétation à donner à ces résultats. Il découle principalement du fait que les RR estimés sont modérés (entre 1,3-1,5 selon les facteurs pris en considération : tabac, amiante, durée,…) laissant la place à des phénomènes de sélection ou à des facteurs de confusion mal contrôlés pour expliquer cette augmentation de risque (Muscat et Wynder, 1995 ; Stöber et Abel, 1996 ; Cox, 1997).

Pour avancer dans l'interprétation de ces études et en particulier dans l'existence d'une relation causale entre cette exposition et le risque de cancer du

poumon, l'EPA a repris les arguments proposés par Bradford Hill (Hill, 1965).

La force de l'association est relativement faible. Dans l'ensemble les risques relatifs se situent autour de 1,5. La méta-analyse de Lipsett et Campleman met en évidence un RR de 1,4 significatif après prise en compte du tabac. Pour l'EPA, même si une association forte est un argument en faveur d'une relation causale, à l'inverse le fait que l'association soit modérée n'exclut pas l'existence d'une relation causale.

La reproductibilité des résultats d'une étude à l'autre est un argument fort dans la discussion du lien causal. La très grande majorité des études mettent en évidence un risque de cancer du poumon plus élevé chez les sujets exposés aux fumées diesel. Ceux-ci sont significatifs dans environ la moitié des cas. Les méta-analyses réalisées font état d'une certaine hétérogénéité dans les résultats produits. La stratification sur le type d'étude ou la prise en compte du tabac montre cependant des relations qui restent positives et significatives.

Du point de vue de la spécificité des effets, la plupart des études se sont intéressées au cancer du poumon ; très peu d'études ont recherché l'existence d'un lien avec d'autres types de cancers. Ainsi, L'EPA considère que la spécificité à l'heure actuelle n'est pas démontrée.

La temporalité, seul argument nécessaire dans la discussion du lien causal est de toute évidence démontrée dans l'ensemble des études réalisées.

L'existence d'une relation dose effet est très difficile à réaliser. C'est en général la durée d'emploi qui est analysée, comme substitut de dose. Toutes les études n'ont pas mis en évidence de relation avec la durée. L'EPA note cependant qu'une augmentation du risque de cancer du poumon avec la durée d'emploi a été observée dans une quinzaine d'études et quel que soit le type d'emploi exposant, salariés des chemins de fer, conducteurs de camions, conducteurs d'engins lourds, et dockers.

La plausibilité biologique est discutée longuement. L'EPA considère que l'expérimentation animale démontre un lien entre l'exposition aux fumées de diesel et divers cancers, notamment les cancers du poumon. Toutes les études expérimentales n'ont cependant pas mis en évidence de relation ; en particulier le lien semble exister chez le hamster, mais reste plus controversé chez le rat et la souris. L'EPA considère également que les fumées diesel comprennent des substances fortement mutagènes comme les HAP et les nitro-HAP. Enfin, les particules diesel sont constituées d'un noyau de carbone avec des composants organiques adsorbés et une phase gazeuse. L'ensemble de ces composants pris isolément ou ensemble sont susceptibles d'interagir avec l'ADN et provoquer des mutations, des anomalies chromosomiques ou des transformations dans les cellules, dont on sait qu'il s'agit d'étapes impliquées dans la cancérogenèse.

L'EPA énonce sa conclusion comme suit : « En conclusion, les études épidémiologiques sur le risque de cancer du poumon associé à l'exposition aux fumées diesel montrent des évidences cohérentes avec un lien causal. L'association observée est peu vraisemblablement le résultat de la chance ou de biais. Beaucoup d'études n'avaient pas d'informations sur le tabac, mais il est peu probable que le tabac soit à l'origine de ces résultats en particulier parce que les populations comparées dans ces études ont des caractéristiques socio-économiques proches. La force de l'association (entre 1,2 et 2,6) est relativement modeste par rapport aux standards épidémiologiques, et une relation dose-effet a été observée dans plusieurs études. Enfin, le fait que les fumées diesel augmentent le risque de cancer du poumon chez l'homme est très plausible sur le plan biologique ».

Le groupe de travail considère que cette conclusion est cohérente avec les données de la littérature.

Cobalt et carbure de tungstène

Le cobalt (Co) est un métal, composé ubiquiste de la croûte terrestre, présent le plus souvent sous formes d'oxydes ou de sulfates. Son usage industriel réside principalement dans la fabrication d'alliages spéciaux, avec ou sans carbures métalliques comme le carbure de tungstène (CW), auxquels ces produits confèrent des propriétés de résistance mécanique accrue. Compte tenu de leurs propriétés, les usages de ces alliages à base de cobalt sont très diversifiés, mais ils se rencontrent surtout dans l'industrie aéronautique ainsi que dans les outils d'usinage des métaux (découpe, meulage…). D'autres applications du Co existent également (colorants, catalyseurs, fabrication de batteries…).

Les données épidémiologiques disponibles sont peu nombreuses. L'hypothèse d'un excès de cancer bronchique chez l'homme associé à l'exposition au cobalt a été rapportée pour la première fois par Mur et coll. (1987), dans une étude de cohorte historique d'une entreprise de production de cobalt par électrolyse en France. Ce travail mettait en évidence un SMR de 4,66 [1,46-10,6] pour le cancer bronchique sans qu'il ait été possible de prendre en compte l'exposition à d'autres cancérogènes professionnels (nickel, arsenic) ou le tabagisme. Un suivi de cette étude publiée en 1993 (Moulin et coll., 1993) ne retrouvait pas d'excès significatif. Depuis, 3 études de mortalité sur les travailleurs de l'industrie des métaux durs ont été publiées. Hogstedt et coll. ont rapporté une augmentation non significative du risque de cancer bronchique dans une cohorte de plus de 3 000 sujets (1951-1982) de 1,34 [0,77-2,13] (Hogstedt, 1991). L'analyse restreinte aux sujets ayant une ancienneté d'au moins 10 ans dans l'entreprise et décédés plus de 20 ans après la fin de l'exposition montrait un risque significativement augmenté

(SMR = 2,8 ; [1,1-5,7]) pour le cancer bronchique, sans que le tabagisme puisse être pris en compte. Une étude française, publiée en 1994 (Lasfargues, 1994) a analysé les données d'une cohorte de 709 sujets masculins suivis de 1956 à 1989 et issue d'une entreprise de fabrication de métaux durs. Un SMR pour le cancer bronchique de 2,13 [1,02-3,93] a été observé dans cette cohorte, et de 5,03 [1,85-10,95] pour les sujets les plus exposés au Co-CW suggérant une relation entre intensité de l'exposition et cancer bronchique. Toutefois la petite taille de la cohorte et l'absence d'ajustement sur le tabagisme ne permettait pas de conclure quant à la relation entre cancer bronchique et exposition au Co-CW. Ce travail a été étendu par la suite à une étude multicentrique portant sur 13 sites industriels et 7 459 sujets dont 5 777 hommes, l'évaluation de l'exposition au Co-CW reposant sur la constitution d'une MEE spécifique de ces industries (Moulin et coll., 1997). Une étude cas-témoins nichée réalisée au sein de cette cohorte (Moulin et coll., 1998) a permis de mettre en évidence une augmentation significative de mortalité par cancer bronchique dans l'ensemble de la cohorte (SMR = 1,30 ; [1,00-1,66]) et dans l'étude cas-témoins (OR = 1,93 ; [1,03-3,62]) chez les sujets exposés de manière simultanée au Co et au CW. Une relation exposition-effet significative a été observée avec différentes classes de l'exposition cumulée et à moindre titre avec celles de la durée d'exposition. La prise en compte du tabagisme ou de l'exposition à d'autres cancérogènes professionnels ne modifiait pas ces résultats. Finalement, une étude de cohorte concernant le plus important des sites industriels de l'étude précédente a été publiée en 2000 (Wild, 2000). Cette étude analyse les causes de mortalité de 2 860 sujets suivis de 1968 à 1992. De nouveau, l'analyse des expositions a eu recours à une MEE spécifique de l'entreprise. Cette étude a confirmé l'existence d'un excès de mortalité par cancer bronchique parmi les sujets exposés à la fois au Co et au CW (SMR = 1,70 ; [1,24-2,26]). L'analyse par ateliers ou par sous-groupes d'intensité d'exposition a permis de mettre en évidence que le risque concernait les ateliers de fabrication avant frittage, et de maintenance, avec une relation exposition-effet significative, y compris après prise en compte du tabagisme ou des co-expositions professionnelles.

L'interprétation de ces données épidémiologiques est en faveur d'un rôle de l'exposition au cobalt associé au carbure de tungstène dans certains secteurs de production de métaux durs. Toutefois, ces conclusions reposent sur un petit nombre d'études, dont plusieurs sont d'ailleurs issues d'un même travail. La prise en compte des facteurs de confusion, dont le tabagisme, fait parfois défaut, ce qui empêche qu'une conclusion définitive puisse être énoncée sur la relation entre Co-CW et cancer du poumon.

Il faut néanmoins remarquer que les données issues de protocoles expérimentaux confortent cette hypothèse. Des travaux expérimentaux anciens ont ainsi démontré de manière constante que l'injection de cobalt métal, ou de certains de ses sels, se traduisait par la production de sarcomes au point d'injection dans au moins deux espèces animales distinctes (Leonard, 1990).

Ces études ont été complétées depuis par plusieurs autres travaux expérimentaux.

In vitro, les capacités du Cobalt métal à produire des cassures de l'ADN de lymphocytes humains ont été rapportées initialement par Anard et coll. (1997). Ces résultats ont été confirmés par la suite par plusieurs études analysant le caractère génotoxique *in vitro* de certains sels de cobalt en utilisant d'autres méthodes (test des comètes, micronoyaux, étude de l'inhibition de la réparation de l'ADN (de Boeck, 2003a). De manière intéressante, la génotoxicité du mélange Co-CW, évaluée à partir du test des comètes, a été démontrée comme étant significativement plus importante que celle du Co seul (de Boeck, 1998), ce qui n'est pas sans lien avec les travaux épidémiologiques rapportés ci-dessus. Ces résultats sont confortés par des travaux reposant sur l'exploration *in vivo* de la cancérogénicité du Co et du CW. De Boeck et coll. ont ainsi réalisé une étude de génotoxicité reposant sur le test des micronoyaux chez le rat après instillation intra-trachéale de poussières de Co et de CW (de Boeck, 2003b). Ces auteurs ont mis en évidence une action significative de ce mélange sur les pneumocytes de type II, supposés être la cellule cible de l'action cancérogène du Co-CW. L'hypothèse retenue concernant les mécanismes d'action de la génotoxicité du Co est celle de la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène, production qui serait d'ailleurs plus importante en présence de CW, confortant des résultats expérimentaux plus anciens (Lison, 1995).

Ces différentes études, tant expérimentales qu'épidémiologiques ont fait l'objet d'une monographie du Circ (IARC, 2006). Les données sont considérées comme suffisantes sur le plan expérimental pour retenir le caractère cancérogène du Co-CW, mais limitées en ce qui concerne les données chez l'homme. Le classement, initialement établi en 2B lors de la précédente évaluation (IARC, 1991) a toutefois été réévalué en 2A. Le NTP dans son 11e rapport a également classé le Co comme agent « raisonnablement anticipé comme cancérogène chez l'homme » (*National Toxicology Program*, NTP, 2004).

Industrie de la viande

Le risque de cancer du poumon associé à l'industrie de la viande et/ou au métier de boucher est une question qui fait débat (Boffetta et coll. 2000 ; McLean et Pearce, 2004 ; Durusoy et coll., 2006). Au début des années 1980, plusieurs analyses de registres de mortalité par professions réalisées en Finlande, au Danemark, en Suède et au Royaume-Uni (Lynge 1982, Lynge et coll., 1982 ; Fox et coll., 1982) ont rapporté de manière simultanée une élévation des décès par cancer bronchique parmi les travailleurs des métiers de la viande. Ces observations, notées de manière indépendante dans

différents pays et sur une période de 30 ans, ont conduit à faire l'hypothèse que cette élévation ne pouvait être simplement expliquée par le tabagisme ou le hasard. Dès lors, de nombreuses études de registres, de mortalité ou cas-témoins ont été conduites et celles-ci ont fait l'objet d'une revue récente (McLean et Pearce, 2004). Les études de registres, les plus nombreuses, ont donné lieu à une analyse globale des données, permettant de relever un excès de décès par cancer bronchique parmi les « bouchers d'abattoirs » (SMR = 1,71 ; [1,45-2,01]), les salariés non qualifiés des abattoirs (SMR = 1,14 ; [0,98-1,32]) et les bouchers exerçant en dehors des abattoirs (SMR = 1,29 ; [1,21-1,38]). Toutefois, ces études réalisées à partir du rapprochement informatique de différents fichiers ne permettent pas de prendre en compte le tabagisme dans cet excès de cancer bronchique. Il en est souvent de même dans les nombreuses études de cohorte publiées sur ce thème. Parmi les 12 études colligées par McLean sur travail de la viande et cancer bronchique, 8 rapportent un excès de risque significatif de décès par cancer bronchique allant de 1,3 [1,0-1,8] (Coggon et coll., 1989) à 2,2 [1,6-3,0] (Johnson et coll., 1986). Aucune étude ne rapporte un SMR < 1. Toutefois la majorité de ces études ne peuvent être considérées comme réellement contributives en raison de faiblesses méthodologiques variables selon les études (non prise en compte du tabagisme, absence de relation dose-réponse, imprécision dans la définition des expositions professionnelles). À cet égard, il faut noter l'étude de McLean et coll. (2004) portant sur une cohorte de 6 647 sujets issus de trois entreprises du secteur viande de Nouvelle-Zélande. L'exposition professionnelle à différentes conditions du travail de la viande (animaux vivants, abattage, dépeçage, urine et excréments, sang…) a été évaluée pour chaque métier. Une élévation significative a été observée tant pour la mortalité (SMR = 1,79 ; [1,13-2,68]) que pour l'incidence (SIR = 1,70 ; [1,10-2,49]) du cancer bronchique dans cette population. Une relation dose-effet selon la durée d'exposition a été observée pour l'incidence du cancer bronchique avec l'exposition au sang (référence : sujets non exposés ; 1 à 4 ans SIR = 0,95 ; [0,26-2,53] ; 5-14 ans SIR = 1,73 ; [0,77-3,40] ; 15 ans et plus SIR = 3,07 ; [1,58-5,46] ; test de tendance = 0,03) ou aux selles (référence : sujets non exposés ; 1 à 4 ans SIR = 0,98 ; [0,27-2,62] ; 5-14 ans SIR = 1,88 ; [0,89-3,55] ; 15 ans et plus SIR = 2,97 ; [1,52-5,26] ; test de tendance = 0,02). Toutefois, cette étude ne dispose pas de données sur le tabagisme. Six études cas-témoins consacrées au cancer bronchique ont également été analysées par McLean, permettant, entre autre, une prise en compte du tabagisme. Les résultats sont moins nets, la moitié de ces études (Reif et coll., 1989, Johnson 1991, Jockel et coll., 1998) rapportant une élévation significative de la fréquence des travaux de la viande, après prise en compte du sexe et du tabagisme. Dans ces études l'excès de risque semble être observé principalement lors du contact avec les animaux vivants ou de l'abattage. Une importante étude cas-témoins publiée depuis (Durosoy et coll., 2006) semble confirmer l'association du CBP avec ce type d'exposition. Dans ce travail, portant sur 2 861 cas et 3 118 témoins, l'exposition

professionnelle à la viande a été définie selon deux items (exposition à des animaux vivants ou à des aérosols de viande) et évaluée de manière semi-quantitative pour l'intensité, la fréquence d'exposition et l'exposition cumulée. Une relation dose-effet significative a ainsi été mise en évidence avec les tertiles de l'exposition cumulée (EC) aux animaux vivants (référence : sujets non exposés ; EC = 60-1 619 ; OR = 0,79 ; [0,53-1,19] ; EC = 1 620-13 069 ; OR = 0,97 ; [0,68-0,39] ; CE ≥ 13 070 ; OR = 1,78 ; [1,25-2,51], test de tendance = 0,018 après ajustement sur le sexe, l'âge et les paquets-années de cigarettes).

Ces différentes études suggèrent donc l'existence d'un excès de risque de cancer bronchique reproductible parmi les travailleurs de la viande. Parmi les hypothèses plausibles, la piste d'une exposition biologique a le plus souvent été évoquée, en particulier aux papillomavirus (Al-Ghamdi et coll., 1995) ou aux rétrovirus. À ce jour toutefois, aucune certitude n'a pu être établie concernant l'agent étiologique à retenir pour expliquer l'excès de CBP dans ce groupe professionnel.

Une deuxième hypothèse est relative à une exposition aux HAP lors du fumage des viandes. Enfin la troisième concerne l'exposition aux fumées de plastique chauffé lors de l'empaquetage des viandes en barquette.

Autres facteurs de risque professionnels

La mise en évidence de nouveaux facteurs de risque d'une pathologie est un champ de recherche en constante évolution. Dans le domaine de l'environnement professionnel, certains agents, métiers ou circonstances d'exposition font l'objet d'investigations, mais les incertitudes entourant ces résultats ne permettent pas encore d'en faire état *a fortiori* dans un exercice de synthèse. Ils concernent l'utilisation de pesticides, ou encore l'exposition à des substances tels que l'acrylonitrile ou l'épichloridrine.

L'exposition à certains pesticides est une question débattue quant à son association avec le risque de cancer du poumon. Le Circ a classé l'application professionnelle d'insecticides non arsenicaux dans les activités relevant du groupe 2A (cancérogène probable pour l'homme). L'association entre pesticides et risque de cancer du poumon est une question difficile à documenter compte tenu des nombreux produits utilisés et de leur évolution en fonction de la période d'utilisation et des types de cultures. Par ailleurs, cette question s'inscrit dans un contexte où les agriculteurs semblent avoir une incidence de cancer du poumon inférieure à celle de la population générale. Cette faible incidence n'interdit pas qu'un produit particulier puisse être associé à des excès de cancers du poumon.

L'acrylonitrile employé dans les polymères synthétiques (fibres acryliques, nylon, caoutchouc synthétique) fait également l'objet de recherche, de

même que les chlorotoluènes et le chlorure de benzoyle (fabrication de plastifiants, intermédiaires de synthèse chimique).

Quelques travaux ont été consacrés à la relation entre épichlorhydrine, utilisée en particulier dans la fabrication de résines plastiques et cancer bronchique, du fait de la mise en évidence de propriétés cancérogènes certaines chez l'animal (IARC, 1999). Cette relation a par ailleurs été suggérée par une étude de mortalité réalisée chez 2 642 employés à la fabrication de résines plastiques observant un excès significatif de cancer bronchique (4 cancers observés pour 0,91 attendu, p = 0,03) (Delzell et coll., 1989). Une étude cas-témoin (Barbone et coll., 1992) a également rapporté un excès de cancer bronchique dans le secteur de production de l'épichlorhydrine et de l'anthraquinone (OR = 2,4 ; [1,1-5,2]). Ces résultats n'ont pas été confirmés par plusieurs autres études publiées depuis (Olsen et coll., 1994 ; Tsai et coll., 1996). Du fait de l'existence de co-expositions, de la faiblesse des effectifs de ces études et de l'absence de relations dose-effet dans ces travaux, ce lien entre cancer bronchique et exposition à l'épichlorhydrine n'est actuellement pas prouvé chez l'homme.

Bibliographie

AL-GHAMDI AA, SANDERS CM, KEEFE M, COGGON D, MAITLAND NJ. Human papilloma virus DNA and TP53 mutations in lung cancers from butchers. *Br J Cancer* 1995, **72** : 293-297

ANARD D, KIRSCH-VOLDERS M, ELHAJOUJI A, BELPAEME K, LISON D. In vitro genotoxic effects of hard metal particles assessed by alkaline single cell gel and elution assays. *Carcinogenesis* 1997, **18** : 177-184

BARBONE F, DELZELL E, AUSTIN H, COLE P. A case-control study of lung cancer at a dye and resin manufacturing plant. *Am J Ind Med* 1992, **22** : 835-849

BHATIA R, LOPIPERO P, AND SMITH AH. Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology* 1998, **9** : 84-91

BOFFETTA P, SARACCI R, ANDERSEN A, BERTAZZI PA, CHANG-CLAUDE J, et coll. Cancer mortality among man-made vitreous fiber production workers. *Epidemiology* 1997, **8** : 259-268

BOFFETTA P, GRIDLEY G, GUSTAVSSON P, BRENNAN P, BLAIR A, EKSTROM AM, FRAUMENI JFJR. Employment as butcher and cancer risk in a record-linkage study from Sweden. *Cancer Causes Control* 2000, **11** : 627-633

BRUSKE-HOHLFELD I, MOHNER M, POHLABELN H, AHRENS W, BOLM-AUDORFF U, et coll. Occupational lung cancer risk for men in germany: Results from a pooled case-control study. *Am J Epidemiol* 2000, **151** : 384-395

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS). Expertise collective : diesel et santé. CNRS, Paris, 1998 : 245p

CHIAZZE L, JR., WATKINS DK, FRYAR C. Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. I. White men. *J Occup Environ Med* 1997, **39** : 432-441

COGGON D, PANNETT B, PIPPARD EC, WINTER PD. Lung cancer in the meat industry. *Br J Ind Med* 1989, **46** : 188-191

CONSONNI D, BOFFETTA P, ANDERSEN A, CHANG-CLAUDE J, CHERRIE JW, et coll. Lung cancer mortality among european rock/slag wool workers: Exposure-response analysis. *Cancer Causes Control* 1998, **9** : 411-416

COX LA JR. Does diesel exhaust cause human lung cancer? *Risk Anal* 1997, **17** : 807-829

DE BOECK M, LISON D, KIRSCH-VOLDERS M. Evaluation of the in vitro direct and indirect genotoxic effects of cobalt compounds using the alkaline comet assay. Influence of interdonor and interexperimental variability. *Carcinogenesis* 1998, **19** : 2021-2029

DE BOECK M, KIRSCH-VOLDERS M, LISON D. Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat Res* 2003a, **1-2** : 135-152

DE BOECK M, HOET P, LOMBAERT N, NEMERY B, KIRSCH-VOLDERS M, LISON D. In vivo genotoxicity of hard metal dust : induction of micronuclei in rat type II epithelial lung cells. *Carcinogenesis* 2003b, **11** : 1793-1800

DELZELL E, MACALUSO M, COLE P. A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant.*J Occup Med* 1989, **31** : 273-278

DE VUYST P, DUMORTIER P, SWAEN GMH, PAIRON JC, BROCHARD P. Respiratory health effects of man-made vitreous (mineral) fibres. *Eur Respir J* 1995, **8** : 2149-2173

DURUSOY R, BOFFETTA P, MANNETJE A, ZARIDZE D, SZESZENIA-DABROWSKA N, et coll. Lung cancer risk and occupational exposure to meat and live animals. *Int J Cancer* 2006, **118** : 2543-2547

EPA (ENVIRONNEMENTAL PROTECTION AGENCY) Health assessment document for diesel engine exhausts. United States, 2002, Vol 67, N°170

FOX AJ, LYNGEE, MALKER H. Lung cancer in butchers. *Lancet* 1982, **1** : 165-166

GARSHICK E, SCHENKER MB, MUÑOZ A, SEGAL M, SMITH TJ, et coll. A retrospective cohort study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am Rev Respir Dis* 1988, **137** : 820-825

HILL AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965, **58** : 295-300

HOGSTEDT C, ALEXANDERSSON R. Mortality among hard-metal workers. *Arbete Hälsa* 1991, **21** :1-26

IARC. Iarc monographs on Chlorinated Drinking-water; Chlorination By-products; Some Other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds Evaluation on carcinogenic risks to humans. 52/1991, 544p

IARC. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine, and Hydrogen Peroxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 71. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1999, 1589p

IARC. Iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Man-made vitreous fibres. IARC, Lyon, France, 2002, 418p

IARC. Iarc monographs on Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide Evaluation on carcinogenic risks to humans. 86/2006, 330p

INSERM. Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante. Inserm, Expertise collective, Paris, 1999, 431p

JOCKEL KH, AHRENS W, JAHN I, POHLABELN H, BOLM-AUDORFF U. Occupational risk factors for lung cancer: a case-control study in West Germany. *Int J Epidemiol* 1998, **27** : 549-560

JOHNSON ES. Nested case-control study of lung cancer in the meat industry. *J Natl Cancer Inst* 1991, **83** : 1337-1339

JOHNSON ES, FISCHMAN HR, MATANOSKI GM, DIAMOND E. Occurrence of cancer in women in the meat industry. *Br J Ind Med* 1986, **43** : 597-604

KJAERHEIM K, BOFFETTA P, HANSEN J, CHERRIE J, CHANG-CLAUDE J, et coll. Lung cancer among rock and slag wool production workers. *Epidemiology* 2002, **13** : 445-453

LARKIN, EK, SMITH TJ, STAYNER L, ROSNER B, SPEIZER FE, GARSHICK E. Diesel exhaust exposure and lung cancer: adjustment for the effect of smoking in a retrospective cohort study *Am J Ind Med*. 2000, **38** : 399-409

LASFARGUES G, WILD P, MOULIN JJ, HAMMON B, ROSMORDUC B, et coll. Lung cancer mortality in a french cohort of hard-metal workers. *Am J Ind Med* 1994, **5** : 585-595

LEMASTERS GK, LOCKEY JE, YIIN JH, HILBERT TJ, LEVIN LS, RICE CH. Mortality of workers occupationally exposed to refractory ceramic fibers. *J Occup Environ Med* 2003, **45** : 440-450

LEONARD A, LAUWERYS R. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of cobalt metals and cobalt compounds. *Mutat Res* 1990, **1** : 17-27

LIPSETT M, CAMPLEMAN S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1999, **89** :1009-1017

LISON D, CARBONELLE P, MOLLO L, LAUWERYS R, FUBINI B. Physicochemical mechanism of the interaction between cobalt metal and carbide particles to generate toxic activated oxygen species. *Chem Res Toxicol* 1995, **4** : 600-606

LYNGE E. The Danish occupational cancer study.: International Labour Office; Occupational safety and health series 46, Geneva, 1982a : 537-568

LYNGE E, ANDERSEN O, KRISTENSEN TS. Lung cancer in Danish butchers. *Lancet* 1982, **1** : 527-528

MARSH GM, ENTERLINE PE, STONE RA, HENDERSON VL. Mortality among a cohort of US man-made mineral fiber workers: 1985 follow-up. *J Occup Med* 1990, **32** : 594-604

MARSH G, STONE RA, YOUK A, SMITH TJ, QUINN MM, et coll. Mortality among United States rock wool and slag wool workers: 1989 update. *J Occup Health Safety Austr NZ* 1996, **12** : 297-312

MARSH GM, YOUK AO, STONE RA, BUCHANICH JM, GULA MJ, et coll. Historical cohort study of us man-made vitreous fiber production workers: I. 1992 fiberglass cohort follow-up: Initial findings. *J Occup Environ Med* 2001, **43** : 741-756

MCLEAN D, PEARCE N. Cancer among meat industry workers. *Scand J Work Environ Health* 2004, **30** : 425-437

MCLEAN D, CHENG S, MANNETJE A, WOODWARD A, PEARCE N. Mortality and cancer incidence in New Zealand meat workers. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 541-517

MOULIN JJ, ROMAZINI S, LASFARGUES G, PELTIER A, BOZEC C, et coll. Development of a job-exposure matrix in the heavy-metal industry in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1997, **45** : 41-51

MOULIN JJ, WILD P ROMAZINI S, LASFARGUES G, PELTIER A, et coll. Lung cancer risk in hard-metal workers. *Am J Epidemiol* 1998, **3** : 241-248

MOULIN JJ, WILD P, MUR JM, FOURNIER-BETZ M, MERCIER-GALLAY M. A mortality study of cobalt production workers: an extension of the follow-up. *Am J Ind Med* 1993, **23** : 281-288

MUR JM, MOULIN JJ, CHARRUYER-SEINERRA MP, LAFITTE J. A cohort mortality study among cobalt and sodium workers in an electrochemical plant. *Am J Ind Med* 1987, **11** : 75-81

MUSCAT JE, WYNDER EL. Diesel engine exhaust and lung cancer: an unproven association. *Environ Health Perspect* 1995, **103** : 812-818

NTP COBALT SULFATE. Report on Carcinogens. Eleventh Edition; US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 2004

OLSEN GW, LACY SE, CHAMBERLIN SR, ALBERT DL, ARCENEAUX TG, et coll. Retrospective cohort mortality study of workers with potential exposure to epichlorohydrin and allyl chloride. *Am J Ind Med* 1994, **25** : 205-218

POHLABELN H, JOCKEL KH, BRUSKE-HOHLFELD I, MOHNER M, AHRENS W, et coll. Lung cancer and exposure to man-made vitreous fibers: Results from a pooled case-control study in Germany. *Am J Ind Med* 2000, **37** : 469-477

REIF JS, PEARCE NE, FRASER J. Cancer risks among New Zealand meat workers. *Scand J Work Environ Health* 1989, **15** : 24-29

SHANNON H, MUIR A, HAINES T, VERMA D. Mortality and cancer incidence in Ontario glass fiber workers. *Occup Med (Lond)* 2005, **55** : 528-534

STÖBER W, ABEL UR. Lung cancer due to diesel soot particles in ambient air? A critical appraisal of epidemiological studies addressing this question *Int Arch Occup Environ Health* 1996, **68** (suppl) : S3-61

STONE RA, YOUK AO, MARSH GM, BUCHANICH JM, MCHENRY MB, SMITH TJ. Historical cohort study of US man-made vitreous fiber production workers: IV. Quantitative exposure-response analysis of the nested case-control study of respiratory system cancer. *J Occup Environ Med* 2001, **43** : 779-792

STONE RA, YOUK AO, MARSH GM, BUCHANICH JM, SMITH TJ. Historical cohort study of US Man-made vitreous fiber production workers IX : Summary of 1992 mortality follow-up and analysis of respiratory system cancer among female workers. *J Occup Environ Med* 2004, **46** : 55-67

TSAI SP, GILSTRAP EL, ROSS CE. Mortality study of employees with potential exposure to epichlorohydrin: a 10 year update. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 299-304

WILD P, PERDRIX A, ROMAZINI S, MOULIN JJ, PELLET F. Lung cancer mortality in a site producing hard metals. *Occup Environ Med* 2000, **57** : 568-573

9

Pollutions atmosphériques

L'étude des relations entre exposition à long terme aux pollutions atmosphériques et cancer du poumon a fait l'objet d'une dizaine d'enquêtes épidémiologiques qui, pour la plupart d'entre elles, consistent en un suivi de cohortes visant surtout à étudier la mortalité cancéreuse (Dockery et coll., 1993 ; Pope et coll., 1995 et 2002 ; Abbey et coll., 1999 ; Hoek et coll., 2002 ; Krewski et coll., 2003 et 2005 ; Filleul et coll., 2005 ; Laden et coll., 2006), plus rarement l'incidence des cancers (Beeson et coll., 1998 ; Nafstad et coll., 2003). Les études de type cas-témoins (Nyberg et coll., 2000 ; Vineis et coll., 2006) sont moins nombreuses.

Les enquêtes de cohortes puis les études cas-témoins seront successivement examinées, en envisageant pour chaque catégorie, quelques éléments méthodologiques permettant de mieux apprécier la qualité des principaux résultats obtenus qui sont ensuite présentés, avant la conclusion sur les points forts et les points faibles de ces approches.

Suivi de cohorte

Quelques éléments de méthodologie

Parmi les cohortes, les trois plus anciennes sont américaines tandis que les trois autres sont européennes, dont l'une est française. L'étude dite des six villes américaines (Dockery et coll., 1993) a suivi, pendant 14 à 16 ans, 8 111 individus d'origine européenne, âgés de 25 à 74 ans en 1974 et résidant à Steubenville-Ohio, Saint-Louis-Missouri, Portage-Wisconsin, Topeka-Kansas, Harriman-Tennessee, et Watertown-Massachusetts.

Pope et coll. (1995 et 2002) ont conduit, en 1998, une étude rétrospective de cohorte dans 156 villes américaines auprès des participants à une vaste cohorte suivie depuis 1982 par l'« *American Cancer Society* », dans le cadre du deuxième volet de l'étude sur la prévention du cancer. Les résultats portent sur 552 138 adultes âgés de plus de 30 ans en 1982 et résidant dans des zones métropolitaines (151 villes) pour lesquelles les données de pollution particulaire sont disponibles.

L'étude AHSMOG (*Adventist Health Study of Smog*) (Beeson et coll., 1998 ; Abbey et coll., 1999) a trait à la troisième cohorte américaine qui comprend 6 338 Adventistes du septième jour, Blancs non hispaniques et non-fumeurs, résidant en Californie, avec au moins 10 ans de domiciliation dans un périmètre de 5 miles autour de leur résidence au moment de leur inclusion et suivis depuis 1977, époque à laquelle ils avaient entre 25 et 95 ans, jusqu'à 1992.

Aux Pays-Bas, Hoek et coll. (2002) ont étudié, entre 1986 et 1994, un échantillon aléatoire de 5 000 personnes appartenant à une cohorte nationale de 120 852 sujets (*the Netherlands Cohort study on Diet and Cancer*, NLCS), qui étaient âgées de 55 à 69 ans en 1986, lors de leur inclusion.

En France, Filleul et coll. (2005) ont examiné la mortalité sur une période de 25 ans, au sein de la cohorte des 14 284 personnes âgées de 25 à 59 ans en 1974 lors de leur recrutement pour participer à l'étude transversale PAARC (Pollution atmosphérique et affections respiratoires chroniques), menée en 1975-1976 dans 24 zones de sept agglomérations françaises (Bordeaux, Lille, Lyon, Mantes-La-Jolie, Marseille, Rouen et Toulouse).

La dernière cohorte est norvégienne et comprend 16 209 hommes vivant à Oslo, qui étaient âgés de 40 à 49 ans en 1972-1973 lorsqu'ils ont accepté de participer à un suivi prospectif sur les maladies cardiovasculaires, jusqu'en 1998 (Nafstad et coll., 2003).

Recueil des données sanitaires et des informations relatives aux facteurs de confusion potentiels

Lors de l'inclusion, les sujets complétaient généralement un questionnaire détaillant les informations sur les facteurs de risque individuels (âge, sexe, ethnie, poids, taille, niveau d'éducation, antécédents, habitudes alimentaires, tabagisme, expositions professionnelles). Ils ont parfois bénéficié aussi, d'explorations fonctionnelles respiratoires (Dockery et coll., 1993) ou d'un bilan médical (Nafstad et coll., 2003).

Les données relatives au statut vital et aux causes de décès, notamment par cancer du poumon (CIM-9, code 162) ont été collectées. L'incidence des cancers a été déterminée par croisement informatique des fichiers de cohortes avec des registres de cancers (Beeson et coll., 1998 ; Nafstad et coll., 2003).

Évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique extérieure

Les polluants gazeux considérés sont le dioxyde de soufre (SO_2), le dioxyde d'azote (NO_2), l'ozone (O_3) tandis que les données relatives à la pollution particulaire sont plus variées ; il peut s'agir des particules totales en suspension ou de différentes fractions particulaires, particules de diamètre aérodynamique médian inférieur à 2,5 µm ($PM_{2,5}$), à 10 µm (PM_{10}) ou des sulfates ou des fumées noires.

L'évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique est la plupart du temps écologique ; les auteurs considèrent les niveaux moyens des principaux polluants enregistrés pendant la période d'étude par le réseau local de surveillance de la qualité de l'air, sur une station centrale (Dockery et coll., 1993, Pope et coll., 2002). Lorsqu'ils ne disposent pas des mesures sur toute la période de suivi, soit les auteurs se contentent des données disponibles (Filleul et coll., 2005 ; Pope et coll., 1995 et 2002), soit ils estiment les données manquantes, comme dans le cas des particules pour lesquelles les indicateurs ont évolué au cours du temps. Ainsi, Abbey et coll. (1999) déduisent une estimation de PM_{10} à partir des particules totales en suspension, mesurées pendant les premières années du suivi. Laden et coll. (2006) fondent leur analyse sur les niveaux de $PM_{2,5}$ estimés à partir de données PM_{10}, d'un facteur d'extinction (visibilité) et d'un indicateur dépendant de la saison.

Certaines équipes effectuent une estimation individualisée de l'exposition. Beeson et coll. (1998) et Abbey et coll. (1999), procèdent par interpolation à partir des mesures des stations des réseaux de surveillance de la qualité de l'air, en fonction de leur distance au lieu de domicile et de travail. Hoek et coll. (2001, 2002) considèrent que l'exposition aux polluants atmosphériques indicateurs du trafic routier (dioxyde d'azote et fumées noires) résulte de trois composantes :

• la pollution régionale de fond, appréciée par les valeurs de ces indicateurs mesurées par les stations régionales du réseau national de surveillance de la qualité de l'air et pondérées par l'inverse du carré de la distance séparant le domicile de la station ;

• la pollution urbaine de fond, estimée à partir de la densité d'urbanisation au lieu de résidence ;

• la pollution locale, chiffrée par une constante déterminée lors de mesures antérieures et ajoutée en cas de proximité au trafic (résidence à moins de 50 m d'une rue fréquentée ou à moins de 100 mètres d'une autoroute), les distances étant évaluées grâce à un système d'information géographique.

Nafstad et coll. (2003) modélisent, pour chaque année de suivi, les concentrations moyennes des polluants atmosphériques (dioxyde de soufre et oxydes d'azote) devant le lieu de résidence de chaque participant. Leurs modèles utilisent des données d'émissions par les sources ponctuelles (industries et chauffage) et par le trafic ainsi que des informations relatives aux conditions de dispersion des polluants.

Analyse statistique

L'analyse statistique est toujours réalisée à l'aide d'un modèle de régression à hasards proportionnels de Cox prenant en compte les facteurs de confusion potentiels et dans lequel sont introduits les indicateurs de pollution. Des

analyses de sensibilité sont conduites, qui ont recours à d'autres modèles afin de tester la stabilité des résultats, d'identifier les facteurs de confusion et d'interaction potentiels ainsi que les sous-groupes de populations sensibles. Les résultats sont présentés sous la forme de rapports de risques instantanés de décès (ou de cancer du poumon), appelés par certains risques relatifs de mortalité.

Principaux résultats

Dans l'étude des six villes américaines, après prise en compte du tabagisme qui est le principal facteur de risque, du niveau d'éducation et de l'indice de masse corporelle, Dockery et coll., (1993) observent une différence significative entre les taux de mortalité dans les six villes, ces taux croissant avec le niveau moyen de pollution des villes considérées. L'association est statistiquement significative ($p < 0,005$) avec les concentrations en sulfates, particules fines et inhalables, mais non significative avec les particules totales en suspension, le dioxyde de soufre, le dioxyde d'azote ou l'ozone. L'analyse par cause de décès montre que la pollution atmosphérique n'est associée qu'à la mortalité par maladies cardio-pulmonaires et par cancer du poumon. Le rapport ajusté des risques instantanés de décès entre la teneur en particules fines caractérisant la ville la moins polluée (11 $\mu g/m^3$ à Portage) et celle correspondant à la ville la plus polluée (29,6 $\mu g/m^3$ à Steubenville) s'élève à 1,26 [1,08–1,47] pour l'ensemble des causes de décès et à 1,37 [0,81–2,31] pour les décès par cancer du poumon. Les résultats semblent robustes et restent inchangés lors des analyses de sensibilité testant plusieurs modèles et sous-groupes de population (Krewski et coll., 2003 ; Extrapol n°30, 2006). D'après les auteurs, « ces observations suggèrent que la pollution particulaire fine, ou une pollution particulaire plus complexe incluant les particules fines contribue, sur le long terme, à un excès de mortalité cardiopulmonaire et par cancer pulmonaire dans certaines villes des États-Unis ». Une prolongation du suivi de la cohorte pendant neuf ans (Laden et coll., 2006) au cours desquels les niveaux moyens annuels de particules fines ont diminué et ce, plus fortement dans les villes les plus polluées (de 1 à 7 $\mu g/m^3$ selon les villes) corrobore les premières associations observées. Le risque relatif de mortalité par cancer du poumon en relation avec une augmentation de 10 $\mu g/m^3$ du niveau moyen de particules fines sur l'ensemble de la période est de 1,27 [0,96–1,69].

À l'issue d'un suivi de 16 ans de la cohorte de l'*American Cancer Society*, Pope et coll. (2002) confirment les associations entre pollution particulaire (sulfates et particules fines) et mortalité décrites lors du suivi initial pendant sept ans (Pope et coll., 1995) et retrouvées lors de la ré-analyse des données entreprise par le *Health Effects Institute* (2000). Alors qu'ils ne l'étaient pas

dans les premières observations, les niveaux de particules fines antérieurs à la période d'étude mais aussi ceux postérieurs ou la moyenne des deux sont significativement reliés à la mortalité par cancer du poumon. Ainsi, une augmentation de 10 $\mu g/m^3$ de la concentration moyenne de $PM_{2.5}$ sur les périodes 1979-1983, 1999-2000 ainsi que sur la moyenne des deux périodes est associée à un risque relatif ajusté de mortalité par cancer du poumon, de respectivement 1,08 [1,01–1,16], 1,13 [1,04–1,22] et 1,14 [1,04-1,23]. L'ajustement porte sur les caractéristiques socio-démographiques, le tabagisme, l'indice de masse corporelle et les expositions professionnelles et alimentaires. Les analyses de sensibilité montrent que les estimations des effets sont robustes par rapport à l'emploi de modèles alternatifs de risque, de méthodes plus souples pour spécifier la forme, éventuellement non linéaire de la relation entre particules et mortalité, à l'aide de *splines* de régression, ainsi que par rapport à l'introduction de covariables dans les modèles et à l'incorporation d'analyses spatiales (Krewski et coll., 2003 ; Extrapol n°30, 2006). Pour la gamme des teneurs de $PM_{2,5}$ mesurées ($17,7 \pm 3,7$ $\mu g/m^3$), la fonction concentration-réponse est monotone et proche de la linéarité, ce qui n'exclut pas l'existence d'un plateau à des niveaux plus élevés de pollution. Il apparaît un effet modificateur significatif du niveau d'éducation sur la relation étudiée, le risque de décès par cancer du poumon en relation avec l'exposition aux particules fines augmentant chez les sujets de plus faible niveau scolaire. Enfin, la mortalité par cancer du poumon n'est pas associée aux autres indicateurs de pollution particulaire, PM_{10} ou particules totales en suspension, ni aux polluants gazeux à l'exception du dioxyde de soufre. Krewsky et coll., (2005) estiment que ces résultats apportent de forts arguments en faveur du rôle d'une exposition à long terme aux particules fines comme facteur de risque de mortalité par cancer du poumon, un facteur de risque bien sûr plus mineur que le tabagisme dont le poids est écrasant. Actuellement, une nouvelle exploitation des données est en cours afin d'explorer le rôle dans l'association entre pollution particulaire et mortalité, de covariables écologiques, économiques et démographiques ainsi que d'auto-corrélations spatiales à diverses échelles géographiques et pour rechercher les éventuelles fenêtres critiques d'expositions aux particules fines (Krewsky et coll., 2005).

Le suivi sur 15 ans de la cohorte AHSMOG montre que de longues périodes de résidence et de travail dans des zones marquées par un niveau élevé de pollution sont associées à une mortalité accrue (Abbey et coll., 1999). Après ajustement sur un large éventail de facteurs de confusion potentiels, en particulier les expositions professionnelles et l'exposition à la fumée de tabac environnementale, la mortalité par cancer du poumon (Abbey et coll., 1999) et l'incidence de ce cancer (Beeson et coll., 1998) s'avèrent statistiquement associées aux concentrations de PM_{10} et d'ozone chez l'homme et de dioxyde de soufre pour les deux sexes, comme l'indiquent les ratios de

risques instantanés de mortalité (d'incidence) ajustés présentés tableau 9.I, pour un incrément d'un interquartile de chaque polluant. Ces associations persistent dans les analyses stratifiées et dans les modèles incluant deux polluants. Les différences entre sexes sont, sans doute, en partie, imputables aux différences d'exposition, les hommes ayant passé significativement plus de temps à l'extérieur que les femmes. Dans une analyse complémentaire effectuée chez les 3 769 sujets de la cohorte vivant près d'un aéroport, Mc Donnell et coll. (2000) suggèrent que les associations PM_{10}-cancer du poumon (risque relatif de mortalité de 1,84 ; [0,59–5,67] pour un interquartile) seraient mieux expliquées par la relation avec les particules $PM_{2,5}$ (déduites des mesures de visibilité, risque relatif de mortalité de 2,23 ; [0,56–8,94]) que par la relation avec les particules $PM_{2,5\text{-}10}$ (risque relatif de mortalité de 1,25 ; [0,63–2,49]).

Tableau 9.I : Risques relatifs ajustés de mortalité par cancer du poumon et de cancer du poumon pour un incrément d'un interquartile de polluant (IQR) (étude AHSMOG)

	Mortalité		Incidence	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
n jours où PM_{10} > 100 µg/m³	2,38	1,08	2,95	-
IQR = 43 j/an	[1,42-3,97]	[0,55-2,13]	[1,71-5,09]	-
PM_{10}	3,36	1,33	5,21	-
IQR = 24 µg/m³	[1,57-7,19]	[0,60-2,96]	[1,94-13,99	-
SO_2	1,99	3,01	2,66	2,14
IQR = 9,8 µg/m³	[1,24-3,20]	[1,88-4,84]	[1,62-4,39]	[1,36-3,37]
n heures où O_3 > 200 µg/m³	4,19	1,08	3,56	-
IQR = 556 h/an	[1,81-9,69]	[0,55-2,13]	[1,35–9,42]	-
O_3	2,10	0,77	1,65	-
IQR = 24 µg/m³	[0,99-4,44]	[0,37-1,61]	[0,72–3,80]	-

PM_{10} : particules de diamètre aérodynamique médian inférieur à 10 µm ; SO_2 : dioxyde soufre ; O_3 : ozone

L'étude néerlandaise (Hoek et coll., 2002) ne met pas en évidence que l'exposition du lieu de résidence à la pollution liée au trafic routier est associée à la survenue de décès par cancer du poumon pendant un suivi de huit années. Les risques relatifs ajustés de décès par cancer du poumon, exprimés pour un incrément correspondant à l'écart entre le cinquième et le quatre-vingt quinzième percentiles des distributions de l'indice de fumée noire (10 µg/m³) et de dioxyde d'azote (30 µg/m³) sont respectivement 1,06 [0,43-2,63] et 1,25 [0,42-2,11].

L'absence de relation entre exposition à la pollution due au trafic routier et mortalité par cancer du poumon dans la cohorte néerlandaise de personnes âgées doit être considérée avec prudence, compte tenu de la taille modeste de la population d'étude et de la courte période de suivi.

Filleul et coll. (2005) n'observent aucune association statistiquement significative entre les concentrations moyennes des polluants mesurés (dioxyde de soufre, monoxyde et dioxyde d'azote, particules totales en suspension, indice de fumées noires) caractérisant l'aire de résidence des sujets vivant dans les 24 zones retenues et la survenue de décès par cancer du poumon, 25 ans plus tard. Toutefois, les auteurs excluent six zones dans lesquelles le rapport monoxyde/dioxyde d'azote est élevé (supérieur à 3), témoignant de l'influence du trafic local sur la mesure qui, de ce fait, devient non représentative de l'exposition moyenne de la population sur l'ensemble de la zone. Après cette exclusion, les concentrations de dioxyde d'azote se révèlent positivement reliées à la mortalité par cancer du poumon ; le risque relatif ajusté de décès par cancer pulmonaire associé à une augmentation de 10 $\mu g/m^3$ de dioxyde d'azote vaut alors 1,48 [1,05-2,06]. L'ajustement porte sur l'âge, le niveau d'éducation, l'indice de masse corporelle, le tabagisme et les expositions professionnelles. Les auteurs concluent que l'étude PAARC confirme, en France, les résultats des études internationales sur les effets à long terme de la pollution atmosphérique puisque la pollution atmosphérique urbaine évaluée dans les années 1970 est associée à une mortalité accrue sur une période de 25 ans. Ils attirent l'attention sur le fait que l'inclusion de données de surveillance de la qualité de l'air issues de stations directement influencées par le trafic local peut surestimer l'exposition moyenne de la population et donc biaiser les résultats. Toutefois, ces observations, notamment sur le cancer du poumon, méritent d'être confortées par des études complémentaires affinant l'évaluation des expositions (Extrapol n°29, 2006).

Nafstad et coll. (2003) montrent que la concentration moyenne sur cinq ans (de 1974 à 1978) d'oxydes d'azote devant le lieu de résidence est associée à un risque accru de développer un cancer du poumon. Après ajustement sur l'âge, le niveau d'éducation et l'exposition à la fumée de tabac, les risques relatifs ajustés de cancer du poumon s'élèvent à 1,08 [1,02-1,15] pour un incrément de 10 $\mu g/m^3$ de NOx et à 1,36 [1,01-1,83] pour les hommes soumis pendant cette période à une concentration extérieure de plus 30 $\mu g/m^3$, par comparaison à une exposition à moins de 10 $\mu g/m^3$ de NOx. L'introduction des concentrations en dioxyde de soufre dans le modèle majore ces effets, les risques relatifs ajustés passant respectivement à 1,10 [1,03-1,17] et à 2,22 [1,30-3,79]. Il n'est pas relevé de relations analogues entre dioxyde de soufre et cancer du poumon. Nafstad et coll. (2003) estiment que la pollution atmosphérique urbaine peut accroître le risque de développer un cancer

du poumon, chez l'homme. L'association est bien sûr faible, au regard de celle qui relie le tabagisme au cancer du poumon. Ces résultats sont à confirmer dans de futures études de cohorte.

Enquêtes cas-témoins

Quelques éléments méthodologiques

Nyberg et coll. (2000) ont conduit une enquête cas-témoins de population comportant 1 042 cas de cancer du poumon, soit tous les cas diagnostiqués entre 1985 et 1990 chez des hommes âgés de 40 à 75 ans, résidant à Stockholm où ils ont vécu depuis 1950. Deux séries de témoins sont aléatoirement sélectionnées en population générale, 1 274 « vivants » à la fin de chaque année de sélection et 1 090 appariés sur le statut vital.

GenAir est une étude cas-témoins nichée au sein de la cohorte EPIC, vaste étude prospective européenne sur cancer et nutrition, coordonnée par le Circ et qui a inclus 500 000 volontaires sains issus de 10 pays européens. Les cas correspondent à tous les cas incidents de cancer du poumon survenus après leur inclusion dans la cohorte. Ne sont considérés que les non-fumeurs ou anciens fumeurs depuis au moins 10 ans. À chaque cas, sont associés trois témoins appariés sur le sexe, l'âge (±5 ans), le statut tabagique, le pays de recrutement et le temps écoulé entre l'inclusion et le diagnostic. Sur les 271 cas et 737 témoins appariés, les données d'exposition ne sont disponibles que pour 197 cas et 556 témoins.

Recueil des informations relatives aux facteurs de confusion potentiels

Les informations sur les facteurs de risque et de confusion potentiels sont recueillies par auto-questionnaires. Sont documentés le tabagisme, les consommations de fruits et de légumes, les histoires résidentielles et professionnelles. Ces dernières données croisées avec une matrice emploi-exposition permettent à Nyberg et coll. (2000) de classer les sujets selon qu'ils ont été ou non exposés à des agents cancérogènes professionnels connus ou suspectés.

Évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique extérieure

Pour chaque année de 1950 à 1990, Nyberg et coll. (2000) reconstituent l'exposition aux oxydes d'azote (indicateur de trafic) et au dioxyde de soufre (traceur des sources fixes de combustion) devant le domicile, en utilisant un système d'information géographique et des modèles de dispersion des polluants alimentés par des données d'émissions relatives aux différentes sources (chauffage, industries et trafic) dans les années 1960, 1970 et 1980.

Vineis et coll. (2006) évaluent l'exposition à la pollution liée au trafic routier selon deux modalités. D'abord, ils déterminent si le lieu de résidence est situé sur un axe majeur, en utilisant des cartes classant les rues, le classement ayant fait l'objet d'une validation par rapport à des comptages de véhicules. En outre, ils utilisent les concentrations moyennes annuelles de polluants (dioxyde d'azote, dioxyde de soufre, particules PM_{10}) enregistrées par la station de fond du réseau de surveillance de la qualité de l'air située le plus près du lieu de résidence des sujets, au moment de leur inclusion.

Principaux résultats

Les résultats sont exprimés sous la forme d'*odds ratios* accompagnés de leur intervalle de confiance à 95 %.

Nyberg et coll. (2000) trouvent un faible effet de l'exposition moyenne pendant 30 ans au dioxyde d'azote sur l'incidence du cancer du poumon. En revanche, en considérant une latence de 20 ans, les effets d'une exposition au dioxyde d'azote moyennée sur 10 ans (la première des trois décennies considérées) sont plus nets et indiquent une relation dose-réponse plus claire (*odd ratio* = 1,44 ; [1,05-1,99] pour une exposition sur dix années au 90e percentile de dioxyde d'azote (29,26 µg/m^3) vingt ans avant la sélection). Aucune augmentation du risque de cancer du poumon en lien avec l'exposition à long terme au dioxyde de soufre n'est constatée. L'étude suggère un risque accru de cancer du poumon en relation avec la pollution atmosphérique liée au trafic, appréciée par l'estimation sur 30 ans des concentrations de dioxyde d'azote au lieu de résidence. La fenêtre d'exposition conduisant aux résultats les plus nets est une période de 10 ans, 20 ans auparavant, ce qui plaide pour une importante latence (Extrapol n°29, 2006).

Vineis et coll. (2006) observent une association non statistiquement significative entre incidence du cancer du poumon et résidence à proximité de rues à fort trafic (*odd ratio* ajusté = 1,46 ; [0,89-2,40] pour la proximité de rues de plus de 10 000 véhicules par jour *versus* celles de moins de 10 000). Aucune association claire n'apparaît avec les concentrations en PM_{10}. En revanche, pour le dioxyde d'azote, les auteurs décrivent un *odd ratio* de 1,14 [0,78-1,67] pour chaque incrément de 10 µg/m^3 et un *odd ratio* de 1,30 [1,0-1,66] pour des concentrations supérieures à 30 µg/m^3. L'association avec le dioxyde d'azote reste inchangée après ajustement sur la cotinine et sur d'autres facteurs de confusion, notamment les expositions professionnelles. Cette vaste étude montre donc que le fait de résider à proximité de voies à fort trafic ou une exposition au dioxyde d'azote à des teneurs supérieures à 30 µg/m^3 peut accroître le risque de cancer du poumon. Les auteurs font remarquer que le seuil de 30 µg/m^3 est plus faible que la concentration moyenne annuelle de 40 µg/m^3 préconisée par l'Organisation mondiale de la santé.

En conclusion, toutes ces études épidémiologiques sont des travaux de qualité, conduits avec rigueur, qui ajustent sur un grand nombre de facteurs de confusion potentiels. Mais ces facteurs sont souvent déterminés en début de suivi, sans tenir compte de leur évolution au cours du temps. Par ailleurs, en dehors du tabagisme, aucune variable relative aux expositions aux polluants à l'intérieur des locaux n'est prise en considération ; or le mode de chauffage et/ou de cuisson des aliments (au bois, au charbon par exemple) pourrait être associé à une augmentation du risque de cancer du poumon comme cela a été montré en Chine (Liu et coll., 1993 ; Zhao et coll., 2006). Les analyses statistiques sont soignées mais les modèles statistiques les plus sophistiqués ne changent rien à la qualité et à la précision des données de base. Force est de constater que l'estimation de l'exposition reste le point faible de ces études. Les auteurs estiment des concentrations moyennes de polluants atmosphériques devant le lieu de résidence des sujets au moment de leur inclusion, mais ne considèrent pas la mobilité de la population, ses déménagements et ses changements de résidences, ni les niveaux de pollution atmosphérique devant les autres lieux de vie, comme le lieu de travail. Les données de pollution sont souvent écologiques, issues d'une station centrale de fond du réseau de surveillance de la qualité de l'air dont on peut s'interroger sur la représentativité spatiale et temporelle. Certaines équipes ne disposent de ces données qu'en début de suivi et se livrent à une évaluation transversale de l'exposition. La recherche d'une fenêtre critique d'exposition est rarement abordée. Le recours par plusieurs auteurs à une modélisation semble intéressant pour mieux rendre compte de la proximité de sources locales de pollution, du trafic routier par exemple. Se pose bien sûr le problème de la validation de ces modèles. Enfin, une importante limite dans l'établissement d'un lien entre les concentrations à long terme de polluants atmosphériques et la mortalité/morbidité cancéreuse vient de ce que ne sont documentées que les concentrations ambiantes extérieures et non les expositions personnelles. Il est donc émis l'hypothèse que les différences de concentrations au lieu de résidence représentent relativement bien les différences d'expositions totales.

Malgré l'imprécision dans l'estimation des expositions sans doute à l'origine d'erreurs de classement non différentielles qui tendent à atténuer la relation exposition-maladie, presque tous les auteurs mettent en évidence une association statistiquement significative entre la mortalité/morbidité par cancer du poumon et les différents polluants étudiés. Cette association concerne plutôt les particules fines aux États-Unis, plutôt le dioxyde d'azote et parfois aussi les fumées noires en Europe, ces deux derniers polluants constituant les traceurs d'une pollution d'origine automobile. L'éventuel effet de confusion d'un polluant sur un autre n'est pas systématiquement testé, l'usage de modèles multi-polluants restant limité. En pointant tel ou tel polluant, ces études ne permettent pas de l'incriminer directement dans la genèse de la maladie car

il n'intervient pas forcément comme agent causal. En revanche, il convient de considérer ces polluants atmosphériques comme des indicateurs d'une pollution plus complexe qui pourrait avoir une responsabilité dans la survenue de la maladie.

En dépit de ces limites, l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement (AFSSE, 2004) a, en 2004, procédé à une étude d'impact sanitaire pour estimer, entre autres, le nombre de décès par cancer du poumon attribuables en 2002 à l'exposition aux particules fines dans la population âgée de 30 ans ou plus de 76 unités urbaines françaises, soit 15 259 590 personnes. Conformément à la démarche préconisée par l'OMS, elle a modélisé les impacts à partir des expositions estimées par les niveaux dans l'air ambiant de PM_{10} converties en $PM_{2,5}$ avec l'hypothèse que celles-ci constituent 60 % des PM_{10} et en utilisant le risque relatif de l'étude de l'ACS de la première période ou moyenné sur les deux périodes, ce qui conduit à une fraction attribuable de 6 à 11 %, par rapport au niveau de référence le plus faible (4,5 $\mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$). Le système d'information européen APHEIS (Pollution atmosphérique et santé), en utilisant la même démarche, estime que respectivement 1 296 et 1 901 décès par cancer du poumon pourraient être évités chaque année dans 23 villes européennes si les niveaux moyens de $PM_{2,5}$ étaient ramenés à 20 et à 15 $\mu g/m^3$ (Boldo et coll., 2006). Quant à Nerrière et coll. (2005), à partir de mesurages personnalisés de $PM_{2,5}$ réalisés chez des individus vivant dans quatre agglomérations françaises (Paris, Grenoble, Rouen et Strasbourg) et en considérant le risque relatif de cancer du poumon fourni par l'ACS, ils évaluent à 10 % les cancers du poumon attribuables à l'exposition aux $PM_{2,5}$.

Bibliographie

ABBEY DE, NISHINO N, MCDONNEL WF, BURCHETTE RJ, KNUTSEN SF, LAWRENCE BEESON W, et coll. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159** : 373-382

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE ENVIRONNEMENTALE-AFSSE. Impact sanitaire de la pollution atmosphérique urbaine. Rapport 1. Estimation de l'impact lié à l'exposition chronique aux particules fines sur la mortalité par cancer du poumon et par maladies cardio-respiratoires en 2002 avec projections d'ici 2020. AFSSE, 2004, 90p

BEESON WL, ABBEY DA, KNUTSEN SF. Long-term concentrations of ambient air pollutants and incident lung cancer in California adults: results from the AHSMOG study. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 813-823

BOLDO E, MEDINA S, LE TERTRE A, HURLEY A, MÜCKE HG, et coll. On behalf of the Apheis group. Apheis : health impact assessment of long-term exposure to $PM_{2,5}$ in 23 European cities. *Environmental Epidemiology*, 2006, **21** : 449-458

DOCKERY DW, POPE CA, XU X, SPENGLER JD, WARE JH, et coll. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993, **329** : 1753-1759

EXTRAPOL n°29. Epidémiologie et pollution atmosphérique-Analyse critique des publications internationales. Effets à long terme de la pollution atmosphérique : études européennes. *Pollution atmosphérique* 2006, 190 : 48p

EXTRAPOL n°30. Epidémiologie et pollution atmosphérique-Analyse critique des publications internationales. Effets à long terme de la pollution atmosphérique : études nord-américaines. *Pollution atmosphérique* 2006, 191 : 38p

FILLEUL L, RONDEAU V, VANDENTORREN S. 25-year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey. *J Occup Environ Med* 2005, **62** : 543-560

HEALTH EFFECTS INSTITUTE. Reanalysis of the Harvard Six Cities Study and the American Cancer Society Study of Particulate Air Pollution and Mortality: A Special Report of the Institute's Particle Epidemiology Reanalysis Project. Health Effects Institute, Cambridge MA, 2000 : 293p

HOEK G, FISCHER P, VAN DEN BRANDT P, GOLDBOHM S, BRUNEKREEF B. Estimation of long-term average exposure to outdoor air pollution for a cohort study on mortality. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001, **11** : 459-469

HOEK G, BRUNEKREEF B, GOLDBOHM S, FISCHER P, VAN DEN BRANDT PA. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 2002, **360** : 1203-1209

KREWSKI D, BURNETT RT, GOLDBERG MS, HOOVER BK, SIEMIATYCKI J, et coll. Overview of the reanalysis of the Harvard Six Cities study and American Cancer Society study of particulate air pollution and mortality. *J Toxicol Environ Health A*, 2003, **66** : 1507-1551

KREWSKI D, BURNETT R, JERRET M. Mortality and long-term exposure to ambient air pollution : ongoing analyses based on the American cancer society cohort. *J Toxicol Environ Health*, Part A 2005, **68** : 1093-1109

LADEN F, SCHWARTZ J, SPEIZER FE AND DOCKERY DW. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: extended follow-up of the Harvard six cities study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, **173** : 667-672

LIU Q, SASCO AJ, RIBOLI E, HU MX. Indoor air pollution and lung cancer in Guangzhou, People's Republic of China. *Am J Epidemiol* 1993, **137** : 145-154

MCDONNELL WF, NISHINO-ISHIKAWA N, PETERSEN FF, CHEN LH, ABBEY DE. Relationships of mortality with the fine and coarse fractions of long-term ambient PM10 concentrations in nonsmokers. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000, **10** : 427-436

NAFSTAD P, HAHEIM LL, OFTEDAL B, GRAM F, HOLME I, HJERMANN I, LEREN P. Lung cancer and air pollution: a 27 year follow up of 16,209 Norwegian men. *Thorax* 2003, **58** : 1071-1076

NERRIÈRE E, ZMIROU-NAVIER D, DESQUEYROUX E, LECLERC N, MOMAS I, CZERNICHOW P. Lung cancer risk assessment in relation with personal exposure to airborne particles in four French metropolitan areas. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 1211-1217

NYBERG F, GUSTAVSSON P, JÄRUP L, BELLANDER T, BERGLIND N, JAKOBSSON R, PERSHAGEN G. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. *Epidemiology* 2000,**11** : 487-495

POPE CA, THUN M, NAMBOODIRI M. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults. *American J Respir Critical Care Med* 1995, **151** : 669-674

POPE CA, BURNETT RT, THUN MJ, CALLE EE, KREWSKI D, et coll. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002, **287**: 1132-1141

VINEIS P, HOEK G, KRZYZANOWSKI M, VIGNA-TAGLIANTI F, VEGLIA F, et coll. Air pollution and risk of lung cancer in a prospective study in Europe. *Int J Cancer* 2006, **119** : 169-174

ZHAO Y, WANG S, AUNAN K, SEIP HM, HAO J. Air pollution and lung cancer risks in China–a meta-analysis. *Science Tot Environ* 2006, **366** : 500-513

10

Interactions gènes-environnement

L'avancement des travaux dans le domaine de la susceptibilité génétique au cancer soulève des questions relatives à l'existence éventuelle d'interactions entre des expositions à des agents cancérogènes de l'environnement général et/ou professionnel et les polymorphismes génétiques impliqués dans la susceptibilité au cancer identifiés à ce jour. Très peu d'études ont jusqu'à présent évalué les interactions entre des expositions environnementales (autres que le tabagisme actif) et les polymorphismes des gènes de réparation de l'ADN sur le risque de cancer du poumon. De plus, très peu d'études permettent d'étudier l'existence de ces interactions avec une puissance statistique suffisante, même lorsqu'il s'agit du risque de cancer du poumon associé à la consommation de tabac.

Pollution atmosphérique et tabagisme passif

L'exposition à la pollution atmosphérique et au tabagisme de l'environnement a été considérée dans une étude cas-témoins (Gen-Air) nichée dans la cohorte EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*). Cette étude porte exclusivement sur les non-fumeurs et les sujets ayant arrêté de fumé depuis au moins 10 ans. Les interactions entre l'exposition environnementale et 22 polymorphismes sur 16 gènes de la réparation de l'ADN (essentiellement impliqués dans la réparation par excision de bases ou de nucléotides et dans la réparation des cassures double brin) sur le risque de cancer du poumon ont été récemment publiés (Matullo et coll., 2006). L'analyse a porté sur 116 cas et 1 094 témoins. L'exposition individuelle au tabagisme de l'environnement a été évaluée par questionnaire (personnes fumant régulièrement au domicile et/ou sur le lieu de travail). La pollution atmosphérique a été évaluée en utilisant les mesures des stations de surveillance de qualité de l'air ; l'exposition individuelle à des polluants (NO2, O3, PM10, SO2) et un lieu du domicile proche d'une route à trafic élevé ont été utilisés dans les analyses. Aucune association significative n'a été mise en évidence entre chacun des polymorphismes étudiés et le risque de cancer du poumon, chez les sujets exposés au tabagisme de l'environnement et chez

les sujets non-exposés. Des résultats similaires ont été observés pour l'exposition aux polluants atmosphériques.

En outre, dans l'étude Gen-Air, aucune interaction significative n'a été mise en évidence pour le cancer du poumon entre l'exposition au tabagisme de l'environnement ou à la pollution atmosphérique et 14 polymorphismes de gènes impliqués dans le stress oxydatif (*MPO, COMT, MnSOD et NQO1*), le métabolisme (*CYP1A1, CYP1B1, GSTM1, GSTT1, GSTM3, GSTP1, NAT2)* et *MTHFR* (Vineis et coll., 2007).

Une seconde analyse des données de cette étude (Manuguerra et coll., 2007) visant à étudier plus spécifiquement les interactions gène-gène et gène-environnement suggère l'existence d'une interaction significative entre le polymorphisme Arg399Gln du gène *XRCC1* (*x-ray cross-complementing group 1*), le polymorphisme Asn372His du gène *BRCA2* (*breast cancer 2*), et l'exposition à la pollution atmosphérique (domicile par rapport à une route à fort trafic).

Exposition professionnelle

L'étude de Butkiewicz et coll. (2004) portant sur 461 cancers du poumon et 457 témoins, a analysé l'effet du polymorphisme -4 G > A du gène *XPA* (*xeroderma pigmentosum complementation group* A) sur le risque de cancer du poumon selon l'exposition professionnelle à des cancérogènes pulmonaires. L'exposition a été recueillie par questionnaire à partir d'une liste pré-établie de métiers et de substances. La variable d'exposition a été considérée en 2 classes (exposition oui/non). Les résultats suggèrent une association entre le génotype AA et l'adénocarcinome uniquement chez les sujets exposés (OR = 2,95 ; p < 0,004). Aucune interaction n'a été observée pour les carcinomes épidermoïdes.

Une expertise Inserm (2001), réunissant à la fois des compétences dans le domaine de l'évaluation des facteurs de susceptibilité génétique mais aussi dans l'évaluation des facteurs de risque de l'environnement professionnel, a réalisé une synthèse des études publiées à ce jour concernant spécifiquement les expositions professionnelles. Cette synthèse a montré le très petit nombre d'études sur le sujet et le manque de puissance statistique des études qui ont abordé cette question.

En 1995, une base de données internationales a été constituée sous la coordination conjointe de E. Taioli (Université de Milan), P. Boffetta (Circ) et N. Rothman (NCI). Cette base rassemble un grand nombre d'études cas-témoins (une cinquantaine environ à ce jour, dont la moitié sur les cancers broncho-pulmonaires) concernant le rôle des polymorphismes des gènes

codant pour des enzymes du métabolisme des xénobiotiques (*EMX*) dans le risque de cancer. Le projet mis en place à partir de cette base de données avait pour objectif de rechercher l'existence d'interactions entre le polymorphisme des *EMX* et l'exposition à des facteurs de risque d'origine professionnelle dans les cancers du poumon. À partir de cette base, seulement 4 études cas-témoins et une série de cas, pouvaient être regroupées pour rechercher l'existence d'interactions entre des agents cancérogènes d'origine professionnelle et des polymorphismes des *EMX* dans le risque de cancers du poumon. L'amiante était le seul facteur de risque d'origine professionnelle évalué dans les 5 études. Plusieurs polymorphismes génétiques avaient été recherchés (*GSTM1*, *GSTT1*, *CYP1A1*, *CYP2E1*, et *NAT2*), mais seuls les polymorphismes des gènes *GSTM1* et *GSTT1* étaient évalués dans au moins 3 études sur les 5. La plus faible fréquence de la délétion du gène *GSTT1* n'a pas permis de poursuivre l'exercice. Seul le polymorphisme de *GSTM1* a ainsi été investigué pour son éventuel effet modificateur dans le risque de cancer du poumon associé à l'exposition à l'amiante. Cette méta-analyse a porté sur une série de 651 cas et 983 témoins et les résultats ont montré que l'exposition à l'amiante et le polymorphisme de *GSTM1* avaient une configuration multiplicative des risques, c'est-à-dire pas d'interaction au sens statistique du terme (Stücker et coll., 2001).

En conclusion, cette synthèse des études existantes montre le grand manque de données pour se prononcer sur la question des éventuelles interactions entre les facteurs de susceptibilité génétique et les expositions professionnelles à des agents cancérogènes. À notre connaissance aucun polymorphisme à ce jour n'est associé à un effet modificateur de la relation entre le risque de cancer du poumon et l'exposition professionnelle à des agents cancérogènes. Cette absence de résultats est essentiellement due au manque de puissance statistique des études.

Bibliographie

BUTKIEWICZ D, POPANDA O, RISCH A, EDLER L, DIENEMANN H, et coll. Association between the risk for lung adenocarcinoma and a (-4) G-to-A polymorphism in the XPA gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, **13** : 2242-2246

INSERM. Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. Expertise Collective, Inserm, Paris, 2001

MANUGUERRA M, MATULLO G, VEGLIA F, AUTRUP H, DUNNING AM, et coll. Multifactor dimensionality reduction applied to a large prospective investigation on gene-gene and gene-environment interactions. *Carcinogenesis* 2007, **28** : 414-422

MATULLO G, DUNNING AM, GUARRERA S, BAYNES C, POLIDORO S, et coll. DNA repair polymorphisms and cancer risk in non-smokers in a cohort study. *Carcinogenesis* 2006, **27** : 997-1007

STÜCKER I, BOFFETTA P, ANTILLA S, BENHAMOU S, HIRVONEN A, LONDON S, TAIOLI E. Lack of interaction between asbestos exposure and glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes in lung carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 1253-1258

VINEIS P, VEGLIA F, GARTE S, MALAVEILLE C, MATULLO G, et coll. Genetic susceptibility according to three metabolic pathways in cancers of the lung and bladder and in myeloid leukemias in nonsmokers. *Ann Oncol* 2007, **18** : 1230-1242

Principaux constats et propositions

Les cancers du poumon regroupent deux grandes catégories : les carcinomes dits « à non petites cellules » (NSCLC), qui dérivent des cellules souches épithéliales de la muqueuse broncho-pulmonaire, et les carcinomes dits « à petites cellules » (SCLC) qui comprennent plusieurs catégories de cancers présentant des caractéristiques morphologiques, histologiques et ultrastructurales communes, dont en particulier la présence de granules neurosécréteurs et une importante activité mitotique.

Les NSCLC représentent 80 % des cas, et peuvent adopter une architecture épidermoïde, glandulaire ou indifférenciée selon l'étiologie et la localisation dans l'arbre bronchique. Les formes épidermoïdes représentent 44 % des cancers du poumon chez l'homme et 25 % chez la femme. Ils sont le type dominant de cancers chez les gros fumeurs. Les formes glandulaires représentent 28 % des cancers chez l'homme et 42 % chez la femme. On trouve également des structures typiques de différenciation neuro-endocrine dans 10 à 20 % des NSCLC.

De nombreux agents cancérogènes, comme ceux présents dans la fumée du tabac, peuvent affecter l'ensemble de l'arbre broncho-pulmonaire (et des voies aéro-digestives supérieures). Ils sont susceptibles d'« initier » de façon indépendante des cellules distantes les unes des autres, donnant naissance à plusieurs lésions primaires concomitantes. Ce phénomène est décrit sous le nom de « cancérogenèse de champ ».

Augmentation de l'incidence plus marquée chez la femme : augmentation des cancers de type glandulaire

En France, les taux d'incidence du cancer du poumon pour l'homme et pour la femme (taux standardisés sur la population mondiale) étaient respectivement de 52,2 et 8,6 cas pour 100 000 personnes-années en 2000. Ces taux se situent dans la moyenne européenne.

L'incidence du cancer du poumon a augmenté de façon constante ces dernières années. L'augmentation a été beaucoup plus importante chez la femme que chez l'homme. Le risque de cancer du poumon chez la femme a été multiplié par 5 entre la cohorte née en 1953 et celle née en 1913. Pour autant, le nombre de cancers chez la femme restait encore en l'an 2000 bien inférieur (4 591) à celui des hommes (23 152).

Cette différence d'évolution de l'incidence entre l'homme et la femme est en grande partie due à une exposition différée dans le temps au principal facteur de risque de cancer du poumon que constitue le tabac.

L'augmentation concerne essentiellement les formes glandulaires (adénocarcinomes) aux dépens des formes épidermoïdes. Ce fait est constaté en Europe, aux États-Unis et au Japon. On ne dispose pas en France d'analyse par sous-type histologique.

Les taux de décès restent toujours nettement plus élevés chez les hommes. Mais on observe une certaine stabilité de la mortalité depuis les années 1990 chez les hommes, voire une décroissance depuis les années 2000. Pour les femmes, les taux de décès sont en progression continuelle depuis les années 1970, avec une tendance à l'accentuation au cours du temps dans les périodes les plus récentes.

Par rapport aux pays de l'Europe de l'ouest, la France se distingue par des taux de décès élevés avec deux caractéristiques importantes par rapport aux autres pays : pour les hommes, taux de décès les plus élevés avant 65 ans et, pour les femmes, progression actuelle la plus marquée des taux de décès.

Des agents reconnus cancérogènes pour le poumon

La fumée de tabac comporte plus de 2 500 substances dont près de 60 ont été identifiées comme cancérogènes probables ou possibles. La question de l'association entre cancer bronchique et exposition passive à la fumée de tabac a été soulevée au début des années 1980 par deux publications mettant en évidence un excès de risque chez les épouses de sujets fumeurs. Depuis, plus de 50 études épidémiologiques ont été consacrées à l'analyse des effets de l'exposition à la fumée de tabac environnementale, que cela soit au domicile (exposition par le conjoint fumeur) ou sur les lieux de travail. Ces travaux notent de manière quasi constante une élévation significative du risque de mortalité par cancer bronchique dans les deux situations d'exposition. Ces travaux épidémiologiques ont été complétés par des analyses expérimentales sur le caractère cancérogène de la fumée de tabac dans l'environnement. La mise en évidence de métabolites cancérogènes dans les urines de sujets exposés au tabagisme passif à des niveaux non négligeables, vient soutenir la plausibilité biologique des résultats des nombreuses études épidémiologiques. L'ensemble des travaux épidémiologiques et expérimentaux a conduit à classer l'exposition à la fumée de tabac environnementale comme cancérogène certain pour l'homme vis-à-vis du cancer bronchique. Si les OR décrits sont faibles, de l'ordre de 1,20 à 1,30, la prévalence de l'exposition passive à la fumée de tabac dans la population générale contribue à faire de la réduction de cette exposition une priorité en santé publique traduite par les récentes évolutions législatives ou réglementaires.

L'amiante est sans conteste la plus fréquente des expositions professionnelles associée au cancer bronchique. Toutes les sortes de fibres d'amiante sont aujourd'hui reconnues comme facteur de risque du cancer bronchique. Les secteurs les plus à risque sont l'industrie textile (OR de 2 à 10), le secteur de l'isolation thermique (OR de 3 à 6), la fabrication d'amiante ciment (OR de 1,5 à 5,5), et de matériaux de friction (OR de 1,5 à 3,5). Une évaluation récente conclut à une estimation comprise entre 2 086 et 4 172 décès par cancer bronchique attribuables à une exposition professionnelle à l'amiante chez les hommes pour l'année 1999 en France.

L'utilisation des produits dérivés de la houille est en grande partie abandonnée, et les expositions professionnelles aux HAP proviennent de l'utilisation de produits dérivés du pétrole, avec des niveaux d'exposition bien moindre. Les secteurs concernés sont ceux où l'on utilise des huiles de coupe, les travaux d'asphaltage, les raffineries de pétrole… Le risque de cancer du poumon associé à une exposition environnementale aux HAP a été relativement peu étudié en France. Le risque vie entière de cancer du poumon associé à l'exposition aux HAP a été évalué à $7{,}8 \times 10^{-5}$, soit 2 à 3 fois moins que ce que l'on peut rencontrer en milieu professionnel.

Le risque relatif de cancer du poumon associé à l'exposition professionnelle à la silice cristalline est généralement compris entre 1,2 et 1,4, ce risque relatif, en présence de silicose, étant plus généralement compris entre 2 et 2,5, et d'environ 1,6 après ajustement sur le tabagisme.

Il ressort de l'analyse des cohortes les plus récentes concernant les sujets exposés au cadmium en milieu de travail, que le risque de cancer du poumon est observé dans les populations ayant eu les expositions les plus anciennes, et des niveaux d'exposition cumulée vraisemblablement les plus élevés, avec éventuellement association à d'autres agents cancérogènes, parfois incomplètement évalués. Le risque de cancer du poumon associé aux expositions environnementales au cadmium a été moins documenté.

L'existence d'un risque de cancer du poumon radio-induit est désormais bien établie, et plusieurs études fournissent des estimations de la relation dose-effet, en particulier pour ce qui est de l'exposition externe ou de l'inhalation de radon. Des incertitudes demeurent pour ce qui concerne l'estimation des doses et des risques associés aux expositions internes. Des projets de recherche sont en cours qui devraient permettre d'apporter de nouvelles connaissances dans les années à venir.

Si la cancérogénicité pulmonaire de l'As_i fait consensus, le risque attribuable n'est pas calculable pour la France faute de données adéquates d'exposition, ce qui empêche également l'estimation de l'impact en population à partir de modélisations. Par ailleurs, le mode d'action n'est pas élucidé, ce qui rend plus incertain l'usage des résultats d'extrapolation à très faibles doses pour l'estimation de l'impact sur la santé publique, là où les données d'exposition le permettent (au niveau départemental par exemple). En santé au travail,

les publications qui font état d'un excès de cancer du poumon sont d'interprétation difficile dans la mesure où il y a systématiquement exposition simultanée à d'autres cancérogènes pulmonaires démontrés ou suspectés, comme la silice ou des métaux lourds, cadmium ou nickel. De nombreuses études tendent à montrer une interaction synergique avec la fumée de tabac.

Depuis l'évaluation de 1997 par le Circ du Be comme cancérogène humain certain chez l'être humain, les nouvelles données et analyses disponibles soulèvent des questions sur l'estimation des expositions, les taux de référence et les méthodes d'ajustement sur la consommation de tabac à utiliser. Elles ne permettent pas à ce stade de remettre en cause la conclusion selon laquelle le béryllium est un cancérogène pulmonaire chez l'être humain.

Concernant le chrome, les études récentes ont donné des résultats convergents avec la classification du Circ : le chrome VI est cancérogène pour l'être humain (groupe 1) et le chrome métallique ainsi que le chrome III ne peuvent être classés (groupe 3).

D'après le Circ, les composés du Ni sont des cancérogènes pulmonaires certains pour l'être humain (groupe 1) tandis que le Ni métallique est un cancérogène possible (groupe 2B). L'examen de la littérature postérieure à l'évaluation du Circ (1997) apporte des éléments supplémentaires en accord avec les conclusions de celui-ci. Il faut souligner que le libellé « nickel » recouvre des espèces chimiques différentes, dont le potentiel cancérogène n'est pas équivalent. Des travaux récents ont tenté de documenter la relation dose-effet pour le risque de cancer du poumon de chacune des espèces. Un effet conjoint du tabac est possible, de type additif ou multiplicatif selon les auteurs. Il faut noter que les expositions professionnelles semblent en décroissance.

Des facteurs de risque encore débattus

Les données dans l'ensemble sont peu convaincantes dans l'industrie de production pour une association entre cancer du poumon et exposition aux fibres minérales artificielles (essentiellement laine de verre, laine de roche, laine de laitier). Il est actuellement trop tôt pour évaluer le risque de cancer du poumon lié aux fibres céramiques réfractaires. Des informations fragmentaires sont disponibles dans l'industrie de production, qui concerne des populations d'effectifs faibles. En outre, le recul disponible est inférieur à celui qui existe pour les ouvriers de production de LV-LR-LL. Il n'en demeure pas moins qu'il existe des données expérimentales en faveur d'un pouvoir cancérogène de ces fibres céramiques réfractaires.

Concernant les fumées de diesel, l'EPA énonce sa conclusion comme suit : « En conclusion, les études épidémiologiques sur le risque de cancer du

poumon associé à l'exposition aux fumées diesel montrent des évidences cohérentes avec un lien causal. L'association observée est peu vraisemblablement le résultat de la chance ou de biais. Beaucoup d'études n'avaient pas d'informations sur le tabac, mais il est peu probable que le tabac soit à l'origine de ces résultats en particulier parce que les populations comparées dans ces études ont des caractéristiques socio-économiques proches. La force de l'association (entre 1,2 et 2,6) est relativement modeste par rapport aux standards épidémiologiques, et une relation dose-effet a été observée dans plusieurs études. Enfin, le fait que les fumées diesel augmentent le risque de cancer du poumon chez l'homme est très plausible sur le plan biologique ». Le groupe de travail considère que cette conclusion est cohérente avec les données de la littérature.

Les différentes études concernant le Co-CW tant expérimentales qu'épidémiologiques viennent de faire l'objet d'une monographie du Circ. Les données sont considérées comme suffisantes sur le plan expérimental pour retenir le caractère cancérogène du Co-CW, mais limitées en ce qui concerne les données chez l'être humain. Le classement, initialement établi en 2B lors de la précédente évaluation (Circ, 1991) a toutefois été réévalué en 2A. Le NTP dans son 11e rapport a également classé le Co comme agent « raisonnablement anticipé comme cancérogène chez l'homme ».

Différentes études suggèrent l'existence d'un excès de risque de cancer bronchique reproductible parmi les travailleurs de la viande. Parmi les hypothèses plausibles, la piste d'une exposition biologique a le plus souvent été évoquée, en particulier aux papillomavirus ou aux rétrovirus. À ce jour toutefois, aucune certitude n'a pu être établie concernant l'agent étiologique à retenir pour expliquer l'excès de cancers de poumon dans ce groupe professionnel. Une deuxième hypothèse est relative à une exposition aux HAP lors du fumage des viandes. Enfin, une troisième concerne l'exposition aux fumées de plastique chauffé lors de l'empaquetage des viandes en barquette.

L'association entre pesticides et risque de cancer du poumon est une question difficile à documenter compte tenu des nombreux produits utilisés et de leur évolution en fonction de la période d'utilisation et des types de cultures. Par ailleurs, cette question s'inscrit dans un contexte où les agriculteurs semblent avoir une incidence de cancer du poumon, inférieure à celle de la population générale. Cette faible incidence n'interdit pas qu'un produit particulier puisse être associé à des excès de cancers du poumon. Le Circ a classé l'application professionnelle d'insecticides non arsenicaux dans les activités relevant du groupe 2A (cancérogène probable pour l'homme).

Dans le domaine de l'environnement professionnel, des substances telles que l'acrylonitrile, le chlorotoluène et le chlorure de benzoyle (fabrication de plastifiants, intermédiaires de synthèse chimique) ou l'épichlorhydrine font encore l'objet d'investigations. Du fait de l'existence de co-expositions, de la

faiblesse des effectifs et de l'absence de relations dose-effet, le lien entre cancer bronchique et exposition à l'épichlorhydrine n'est actuellement pas prouvé chez l'être humain.

Un manque de données sur l'exposition

Les données sur l'évolution de la distribution des expositions professionnelles ou environnementales manquent de manière cruciale. En milieu industriel, l'exposition aux principaux facteurs identifiés de cancer bronchique (amiante, HAP, silice, …) a fait l'objet depuis plusieurs décennies et à des degrés divers, de mesures réglementaires, allant jusqu'à l'interdiction par exemple de l'amiante en 1997. Ces mesures se traduisent par une réduction sensible des niveaux d'expositions enregistrés en milieu industriel qui permettent de faire l'hypothèse d'une diminution des cas de cancer bronchique associés à ces expositions au cours du temps.

Aucun élément ne permet cependant aujourd'hui d'objectiver formellement cette décroissance de cas de cancers bronchiques attribuables aux expositions professionnelles. Plusieurs phénomènes peuvent de plus la masquer : l'évolution de la consommation tabagique à la baisse, une latence insuffisante entre les mesures de prévention en milieu industriel et l'apparition du cancer bronchique ou le volume des populations concernées par les différents carcinogènes bronchiques.

Qu'en est-il de la pollution atmosphérique ?

L'étude des relations entre exposition à long terme aux pollutions atmosphériques et cancer du poumon a fait l'objet d'une dizaine d'enquêtes épidémiologiques qui, pour la plupart d'entre elles, consistent en un suivi de cohortes visant surtout à étudier la mortalité cancéreuse et plus rarement l'incidence des cancers. Les études de type « cas-témoins » sont moins nombreuses. Toutes ces études épidémiologiques sont des travaux de qualité, conduits avec rigueur, qui ajustent sur un grand nombre de facteurs de confusion potentiels.

Force est de constater que l'estimation de l'exposition reste le point faible de ces études. Une importante limite dans l'établissement d'un lien entre les concentrations à long terme de polluants atmosphériques et la mortalité/morbidité cancéreuse vient de ce que ne sont documentées que les concentrations ambiantes extérieures et non les expositions personnelles. Il est donc émis l'hypothèse que les différences de concentrations au lieu de résidence représentent relativement bien les différences d'expositions totales.

Malgré l'imprécision dans l'estimation des expositions qui tendent à atténuer la relation exposition-maladie, presque tous les auteurs mettent en évidence une association statistiquement significative entre la mortalité/morbidité par cancer du poumon et les différents polluants étudiés. Cette association concerne plutôt les particules fines aux États-Unis, plutôt le dioxyde d'azote et parfois aussi les fumées noires en Europe, ces deux derniers polluants constituant les traceurs d'une pollution d'origine automobile. L'éventuel effet de confusion d'un polluant sur un autre n'est pas systématiquement testé, l'usage de modèles multi-polluants restant limité. Il convient de considérer ces polluants atmosphériques comme des indicateurs d'une pollution plus complexe qui pourrait avoir une responsabilité dans la survenue de la maladie.

L'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement a, en 2004, procédé à une étude d'impact sanitaire pour estimer, entre autres, le nombre de décès par cancer du poumon attribuables en 2002 à l'exposition aux particules fines dans la population âgée de 30 ans ou plus de 76 unités urbaines françaises, soit 15 259 590 personnes. La fraction attribuable est de 6 à 11 %, par rapport au niveau de référence le plus faible (4,5 $\mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$). Le système d'information européen APHEIS « pollution atmosphérique et santé », en utilisant la même démarche, estime que respectivement 1 296 et 1 901 décès par cancer du poumon pourraient être évités chaque année dans 23 villes européennes si les niveaux moyens de $PM_{2,5}$ étaient ramenés à 20 et à 15 $\mu g/m^3$. Une étude, à partir de mesurages personnalisés de $PM_{2,5}$ réalisés chez des individus vivant dans quatre agglomérations françaises (Paris, Grenoble, Rouen et Strasbourg) évalue à 10 % les cancers du poumon attribuables à l'exposition aux $PM_{2,5}$.

Éclaircir ces relations nécessite que soient conduites des études épidémiologiques à large échelle, notamment des suivis de cohortes avec une meilleure caractérisation de l'évolution des expositions subies par les individus, tout au long de leur vie, à l'extérieur et à l'intérieur des locaux. La recherche de fenêtres critiques d'exposition est également une question importante à aborder.

Recommandations

Il est primordial de susciter des études épidémiologiques afin d'élucider les questions sur les facteurs de risque dont l'association causale est encore l'objet d'un débat. Certains agents, en particulier professionnels, concernent une fraction relativement faible de la population. D'autres en revanche, comme l'exposition aux pesticides par exemple, ou encore certaines expositions du secteur de la chimie, peuvent impliquer de très larges populations, du monde du travail mais aussi de la population générale. Ces études

doivent inclure un grand nombre de sujets afin de bénéficier d'une bonne puissance statistique. Les études de cohorte permettent de mieux maîtriser l'étude de la relation dose-risque, mais elles ont comme principal inconvénient de s'intéresser à un agent ou un secteur d'activité particulier. À l'opposé, les études cas-témoins doivent permettre d'étudier un grand nombre de facteurs de risque.

Du point de vue de la recherche étiologique, les questions qui se posent concernent les mécanismes mis en jeu entre l'exposition à un agent et la cascade d'événements génétiques somatiques. D'autres études se penchent sur l'existence de gènes modificateurs de la relation entre l'exposition à un agent et le risque de cancer. Au-delà de l'amélioration des connaissances des mécanismes de cancérogenèse, l'étude des mutations dans les tumeurs doit permettre de regrouper des entités pathologiques homogènes. L'objectif est de considérer ensemble des tumeurs pulmonaires présentant des cascades d'événements génétiques semblables, éventuellement au-delà des classements histologiques usuels, pour améliorer la détection d'un facteur de risque environnemental dont on peut présumer un mécanisme d'action commun pour l'ensemble des individus exposés.

La recherche de gènes modificateurs d'un effet cancérogène est également importante à prendre en considération dans l'ensemble des recherches à mener pour améliorer la connaissance du rôle de l'environnement dans la survenue des cancers du poumon. Il est certain que tous les individus exposés à un même agent environnemental (et pour un même niveau) ne présentent pas le même risque de développer un cancer. La recherche et la mise en évidence de ce que l'on appelle communément les interactions gènes-environnement doivent amener les décideurs à penser les politiques de prévention en tenant compte de l'existence d'individus sensibles et baisser les limites d'exposition à des niveaux compatibles avec ces sous-groupes à haut risque.

Dans le continuum allant de l'identification des facteurs de risque à la prévention des expositions, les aspects à aborder maintenant sont des aspects de santé publique qui concernent la gestion du risque et la prévention des populations exposées.

III

Mésothéliome

11

Classification histologique et pathologie moléculaire

Dans la littérature, on trouve les termes synonymes couramment utilisés de « mésothéliome malin » ou « mésothéliome ». Le mésothéliome est une tumeur primitive maligne qui se développe localement dans la plèvre, le péritoine, le péricarde ou la vaginale testiculaire, puis diffuse et envahit massivement les cavités. On distingue classiquement le mésothéliome malin diffus, le mésothéliome malin localisé et les autres tumeurs d'origine mésothéliale. Le mésothéliome malin diffus est une tumeur issue de la transformation néoplasique des cellules mésothéliales, cellules qui tapissent les séreuses. La plèvre constitue la localisation initiale la plus fréquente du mésothéliome, avec environ 90 % des cas, la localisation péricardique étant rare. Le mésothéliome péritonéal représente environ 10 % des cas de mésothéliome. Les données présentées dans ce chapitre concernent principalement la localisation pleurale de cette maladie, sauf indication contraire.

Histologie

Sur le plan histologique, selon la classification de l'OMS, le mésothéliome malin diffus se présente sous une forme épithélioïde, sarcomatoïde, desmoplastique ou biphasique, cette dernière présentant une association des deux types, épithélioïde et sarcomatoïde (tableau 11.I) (Churg et coll., 2004). Il est à noter que la terminologie utilisée dans la classification de l'OMS n'est pas universellement employée, et les termes de mésothéliome épithélial, sarcomateux ou mixte, plus appropriés sur la base des données histologiques et embryologiques, sont fréquemment utilisés à la place, respectivement, de épithélioïde, sarcomatoïde et biphasique (Churg et coll., 2006). À côté de ces mésothéliomes malins diffus, on définit le mésothéliome malin localisé et les autres tumeurs d'origine mésothéliale : mésothéliome papillaire bien différencié (*Well Differentiated Papillary Mesothelioma*, WDPM) et les

tumeurs adénomatoïdes (tableau 11.I). La plupart des mésothéliomes sont de type épithélial (environ 60 %), le reste se répartissant dans des proportions voisines entre les phénotypes sarcomatoïde et biphasique. Récemment, une conférence d'experts sur le mésothéliome a recommandé d'utiliser la classification de l'OMS 2004 des tumeurs mésothéliales comme référence pour le diagnostic de cette tumeur (Churg et coll., 2004 ; Scherpereel, 2007). C'est la plasticité des cellules mésothéliales qui, s'exprimant dans ces différents phénotypes, rend difficile le diagnostic de mésothéliome, ainsi que la confusion possible avec des métastases pleurales. En France, il existe une procédure de certification des mésothéliomes par la structure « Mésopath » (groupe d'anatomopathologistes spécialisés) pour l'identification des cas difficiles.

Le mésothéliome épithélioïde est une prolifération de cellules de type épithélial ; son architecture est tubulo-papillaire ou adénomatoïde, mais peut aussi réaliser des travées ou nappes de cellules larges non cohésives (Galateau-Sallé et coll., 2006). Ce type de mésothéliome est très pléiomorphe, y compris au sein d'une même tumeur, et peut revêtir des formes anaplasiques. Les mitoses sont rares, sauf dans les formes peu différenciées. Le stroma fibreux des mésothéliomes épithélioïdes peut être plus ou moins dense et de degré de cellularité variable. Ces différentes variantes rendent le diagnostic histologique difficile, nécessitant des analyses immunohistochimiques complémentaires (Galateau-Sallé et coll., 2006). La forme épithéliale de mésothéliome est parfois difficile à différencier de l'adénocarcinome métastatique, en particulier d'origine mammaire chez la femme, ou de l'extension d'un adénocarcinome pulmonaire.

Tableau 11.I : Classification des tumeurs mésothéliales

Type de tumeur	Code ICD-O [a]	% [b]
Mésothéliome malin diffus	9050/3	
Mésothéliome épithélioïde	9052/3	50-70
Mésothéliome sarcomatoïde	9051/3	10-20
Mésothéliome desmoplastique	9051/3	≈ 2
Mésothéliome biphasique	9053/3	10-20
Mésothéliome malin localisé	9050/3	ND[c]
Autres tumeurs d'origine mésothéliale		
Mésothéliome papillaire bien différencié	9052/1	ND
Tumeur adénomatoïde	9054/0	ND

[a] Code morphologie de l'ICD-O (*International Classification of Diseases for Oncology*) et de SNOMED International (*Systematized Nomenclature of Medicine* ; http://snomed.org). Le codage « /0 » s'applique aux tumeurs bénignes, « /3 » aux tumeurs malignes et « /1 » pour les formes incertaines ou limites

[b] Pourcentage parmi les cas de mésothéliome malin diffus

[c] Non déterminé

Le mésothéliome sarcomatoïde est constitué de la prolifération de cellules fusiformes à orientation ordonnée en faisceaux ou aléatoire ; leur aspect, en microscopie optique, ressemble au fibrosarcome ou à l'histiofibrosarcome. Ce type de mésothéliome présente également de nombreuses formes variantes, telles que des formes à différenciation osseuse ou cartilagineuse (Churg et coll., 2004).

Le mésothéliome desmoplastique est un sous-type très agressif de mésothéliome sarcomatoïde. Cette variante est rare et ne représente qu'environ 2 % des mésothéliomes validés par le groupe Mésopath (Galateau-Sallé et coll., 2006). Ce type de mésothéliome montre une prédominance de tissu conjonctif et des cellules éparses, présentes dans plus de 50 % de la tumeur. La forme desmoplastique de mésothéliome peut être prise pour une pleurésie organisée ou une pachypleurite. La difficulté de diagnostic se situe, en outre, au niveau de la distinction du caractère malin de la lésion. Les arguments en faveur d'une malignité sont la présence de cellules sarcomatoïdes dans le tissu pleural adipeux, de foyers de nécrose en dehors d'un contexte inflammatoire et la présence de cellules situées entre les cellules du tissu adipeux, positives pour les cytokératines (Galateau-Sallé et coll., 2006).

Pour considérer qu'un mésothéliome est de type biphasique, il faut que le pourcentage de cellules épithéliales ou fusiformes dans la tumeur soit environ de 10 %.

Il existe d'autres tumeurs d'origine mésothéliale, plus récemment décrites, comme le WDPM. Ce dernier type se distingue des autres mésothéliomes par la longue survie des patients (Galateau-Sallé et coll., 2004). Dans ce type de mésothéliome, les cellules mésothéliales se développent à la surface de la plèvre, sans envahir le tissu sous-jacent. Il s'agit d'une prolifération de cellules sans atypie cytonucléaire, ce qui rend le diagnostic difficile par rapport à une hyperplasie mésothéliale atypique (Galateau-Sallé et coll., 2006).

Par ailleurs, des tumeurs plus rares localisées à la plèvre, peuvent être confondues avec le mésothéliome, comme l'hémangioendothéliome épithélioïde, le sarcome synovial, le thymome intrapleural, le mélanome métastatique envahissant la plèvre, le lymphome malin à grandes cellules et divers carcinomes (rein, vessie) (Galateau-Sallé et coll., 2006).

L'immunohistochimie est indispensable au diagnostic. Les cellules de mésothéliome sont positives pour plusieurs cytokératines, incluant les cytokératines 5/6, la vimentine, la calrétinine, l'EMA (*Epithelial Membrane Antigen*), la mésothéline et WT1. L'utilisation d'anticorps dirigés contre les cytokératines est utile pour l'identification des mésothéliomes. Les anticorps reconnaissant un large spectre de cytokératines (AE1/AE3, KL1) sont nécessaires pour l'identification de mésothéliomes sarcomatoïdes mais ne permettent pas la distinction entre mésothéliome épithélioïde et adénocarcinome. En revanche, les cytokératines 5/6, habituellement absentes des adénocarcinomes d'origine broncho-pulmonaire, sont l'un des marqueurs différentiels entre ce

type de tumeur et le mésothéliome épithélioïde. Selon le groupe Mésopath, 20 % des cas de mésothéliomes sarcomatoïdes expriment ces types de filaments intermédiaires (Galateau-Sallé et coll., 2006). La vimentine est exprimée dans les mésothéliomes sarcomatoïdes et la coexpression de cytokératines et de vimentine est un élément en faveur du mésothéliome. La vimentine n'est toutefois pas un marqueur différentiel de l'adénocarcinome car cette protéine peut s'exprimer à la fois dans les cellules de mésothéliome et d'adénocarcinome, avec une positivité variable d'un mésothéliome à l'autre. La calrétinine est un bon marqueur du mésothéliome épithélioïde et est exprimée dans 30 % des mésothéliomes sarcomatoïdes (Galateau-Sallé et coll., 2006). Des marqueurs membranaires sont également utiles pour identifier le mésothéliome. Un marquage membranaire au moyen d'anticorps dirigés contre l'EMA ou contre la mésothéline est en faveur d'un mésothéliome. À ce jour, la forme WDPM possède les mêmes caractéristiques immunohistochimiques que le mésothéliome épithélioïde. Le diagnostic différentiel repose essentiellement sur des critères morphologiques d'invasion du tissu adipeux (plèvre pariétale) ou de la limitante élastique (plèvre viscérale) (Churg et coll., 2004).

En revanche, ces cellules n'expriment pas l'antigène carcinoembryonnaire (ACE), ce qui permet de différencier les cellules mésothéliales et les cellules d'adénocarcinomes métastatiques. D'autres antigènes membranaires, LeuM1, B72.3 ou Ber-EP4 ainsi que TTF1 (*Thyroid Transcription Factor 1*) ne sont pas présents dans les cellules de mésothéliome. En général, on considère que 2 marqueurs positifs et 2 marqueurs négatifs, clairement déterminés, sont suffisants pour une identification correcte du mésothéliome. Une étude effectuée par le groupe Mésopath, portant sur 880 cas, a conclu à une spécificité de 98,7 % et une sensibilité de 91,3 % pour le diagnostic de mésothéliome épithélioïde, par l'association de 2 anticorps négatifs (ACE monoclonal et Ber-EP4) et de 2 anticorps positifs (calrétinine et EMA) (Galateau-Sallé et coll., 2006).

À titre complémentaire, les tumeurs peuvent être analysées en microscopie électronique à transmission. Cette analyse est très utile lorsque les critères immunohistochimiques sont peu contributifs pour le diagnostic. Les cellules mésothéliales reposent sur une lame basale ; leurs caractéristiques de différenciation ultrastructurale sont la présence de microvillosités longues, flexueuses et branchées, de filaments intermédiaires souvent périnucléaires, de cytokératines et de jonctions intercellulaires (desmosomes et autres types de jonctions) (Wang, 1996). Les microvillosités des cellules mésothéliales sont distinctes des villosités, plus courtes et non branchées, des adénocarcinomes. En microscopie électronique, les mésothéliomes sarcomatoïdes peuvent présenter des villosités, mais ce critère de différenciation est peu fréquent ; des jonctions intercellulaires ou des desmosomes sont parfois identifiés. Lorsque des caractéristiques mésothéliales sont trouvées dans des tumeurs fusiformes, cela est en faveur d'un mésothéliome sarcomatoïde. Si

la présence de caractères relatifs à la cellule mésothéliale est une aide précieuse au diagnostic, l'absence de ces critères ne permet pas d'exclure le diagnostic de mésothéliome, sauf mise en évidence de caractéristiques d'autres tumeurs.

Parmi les autres tumeurs mésothéliales, le mésothéliome malin localisé présente les mêmes aspects morphologiques que les 3 types majeurs de mésothéliome malin diffus. Il doit être distingué de la tumeur pleurale bénigne fibreuse solitaire de la plèvre et de la forme localisée d'une métastase de sarcome. L'expression de cytokératines est un élément en faveur du diagnostic de mésothéliome.

Pathologie moléculaire

Les analyses cytogénétiques et de perte d'hétérozygotie dans les mésothéliomes ont montré l'existence de multiples remaniements, et des délétions fréquentes. Les altérations, numériques et structurales, affectent en particulier les chromosomes 1, 3, 4, 6, 9, 13, 15 et 22 (Murthy et Testa, 1999 ; Sandberg et Bridge, 2001). Des anomalies récurrentes concernent particulièrement une monosomie des chromosomes 4 et 22, une polysomie des chromosomes 5, 7 et 20, et des pertes de régions 1p21-p22, 3p21, 6q15-q21, 9p21-p22, et 22q12 (Sandberg et Bridge, 2001). En général, plusieurs anomalies cytogénétiques sont présentes dans les mésothéliomes, suggérant qu'elles participent aux différentes étapes de l'initiation et/ou de la progression tumorale.

Des gènes suppresseurs de tumeur sont susceptibles d'être localisés dans les régions délétées. Les analyses moléculaires des mésothéliomes ont confirmé la perte de gènes localisés dans les régions présentant des délétions. Une codélétion des gènes suppresseurs de tumeurs *P16/CDKN2A* et *P15/CDKN2B*, situés au locus INK4, a été mise en évidence. Ces gènes codent pour des protéines inhibitrices de la progression du cycle cellulaire, respectivement $p16^{INK4A}$ et $p15^{INK4B}$. Le locus INK4A code également pour un produit d'épissage alternatif $p14^{ARF}$ qui joue un rôle dans le contrôle du niveau de stabilisation de la protéine p53, protéine régulatrice de nombreuses fonctions cellulaires, comme le contrôle du cycle cellulaire en réponse à des lésions de l'ADN et à l'apoptose. Ces résultats montrent que les cellules de mésothéliome présentent une altération du contrôle de la prolifération cellulaire, ce qui est un élément favorisant l'instabilité génétique des cellules et leur évolution tumorale.

Le gène *NF2* suppresseur de tumeur, est localisé dans la région remaniée du chromosome 22. Des mutations germinales de ce gène prédisposent à la neurofibromatose de type 2, mais ne prédisposent pas au développement de mésothéliome chez les sujets affectés par cette pathologie (De Rienzo et

Testa, 2000). Ce gène code pour une protéine de liaison entre la membrane et des protéines du cytosquelette ; cette protéine régule la prolifération de certains types cellulaires, ainsi que la stabilité des jonctions cellulaires. *NF2* n'est pas connu pour être fréquemment muté dans les cancers (Arakawa et coll., 1994 ; Bianchi et coll., 1994 ; Yaegashi et coll., 1995). À présent, on ignore le rôle joué par ce gène dans la tumorigenèse mésothéliale mais son inactivation fréquente dans le mésothéliome suggère une fonction spécifique dans ces cellules.

Contrairement à ce qui est observé dans de nombreuses tumeurs, le gène *TP53* présente plus rarement des mutations dans le mésothéliome (Metcalf et coll., 1992 ; Mor et coll., 1997 ; Vivo et coll., 2003). Toutefois, la protéine p53 peut être inactivée par son association avec la protéine Tag du virus SV40 dans les tumeurs qui expriment cette protéine virale (Murthy et Testa, 1999).

Un certain nombre de travaux ont suggéré que plusieurs voies de signalisation étaient susceptibles d'activer la prolifération des cellules de mésothéliome de manière paracrine ou autocrine. Les facteurs de croissance concernés sont le PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*), l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor* 1), le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) et le HGF/SF (*Hepatocyte Growth Factor/Scattering Factor*) (Masood et coll., 2003 ; Whitson et Kratzke, 2006). Le PDGF et l'IGF-I stimulent la production, par les cellules mésothéliales normales, d'acide hyaluronique, facteur de croissance pour les cellules tumorales (Heldin et coll., 1992 ; Honda et coll., 1991). HGF/SF stimule la mobilité et la croissance des cellules de mésothéliome par l'intermédiaire du récepteur c-met (Harvey et coll., 1998 ; Klominek et coll., 1998 ; Harvey et coll., 2000 ; Jagadeeswaran et coll., 2006). Par ailleurs, une activité élevée de la voie de signalisation passant par AKT/PKB a été observée dans les cellules de mésothéliome (Altomare et coll., 2005). Ces différentes voies sont des cibles potentielles pour des molécules pharmacologiques destinées à inhiber la croissance tumorale.

Les cellules de mésothéliome montrent une résistance à l'apoptose, mais les mécanismes de cette résistance ne sont pas élucidés dans ce type de tumeur. Certains mécanismes peuvent être suggérés, tels que l'augmentation de l'expression de facteurs anti-apoptotiques ou l'inactivation de la protéine p53 (cf. ci-dessus). Dans le mésothéliome, il semble qu'il y ait un déséquilibre entre l'expression de facteurs pro- et anti-apoptiques. Le facteur anti-apoptotique Bcl-x présente une expression élevée (Ozvaran et coll., 2004), et la diminution de son expression, au moyen d'inhibiteurs spécifiques, rend ces cellules plus sensibles à l'apoptose (Cao et coll., 2002 ; Hopkins-Donaldson et coll., 2003). Pour un autre facteur anti-apoptotique, Bcl-2, son niveau d'expression par rapport au facteur pro-apoptotique, Bax, ne peut expliquer la résistance à l'apoptose (Narasimhan et coll., 1998). En revanche, une augmentation de l'expression de Bax est associée à une augmentation de

mort cellulaire par apoptose (Cao et coll., 2002). Récemment, un rôle de la voie de signalisation Wnt a été rapporté par plusieurs auteurs qui ont montré que l'inhibition de cette voie était susceptible d'induire l'apoptose dans les cellules de mésothéliome (He et coll., 2004 ; You et coll., 2004).

Il n'y a pas actuellement de données permettant de proposer un schéma résumant les étapes de l'évolution tumorale des cellules mésothéliales, depuis un stade pré-néoplasique jusqu'à un stade métastatique. Toutefois Sandberg et Bridge (2001) ont proposé une séquence d'altérations génétiques dans laquelle l'étape initiale consisterait en une inactivation des gènes *P16/CDKN2A* et *P15/CDKN2B*, suivie par une inactivation du gène *NF2*, puis de gènes localisés sur les chromosomes 11, 6 et 3. Ce schéma reste hypothétique et ne s'appliquerait qu'à certains mésothéliomes.

Des données récentes ont été apportées par l'utilisation de méthodes pangénomiques, pour une meilleure identification des mésothéliomes sur la base d'analyses transcriptomiques comparatives des ARNm exprimés dans les adénocarcinomes et les mésothéliomes. Gordon et coll. (2002), à partir de l'étude de tumeurs, suggèrent que la discrimination, peut être faite par l'évaluation du rapport d'expression de couples de 8 gènes. Toutefois, cette discrimination n'a pas été retrouvée à partir de liquides pleuraux (Holloway et coll., 2006). Dans cette étude, les auteurs ont en revanche détecté 17 gènes permettant de distinguer les cellules de mésothéliome et d'adénocarcinome. Les données de transcriptome ont également été analysées dans le but de prévoir la survie des patients. Certains auteurs ont pu définir une liste de gènes prédictifs ; toutefois leur validité a été récemment remise en question (Gordon et coll. 2003 ; Pass et coll., 2004 ; Gordon et coll., 2005 ; Lopez-Rios et coll., 2006). Ces approches restent du domaine de la recherche, mais elles se développent actuellement, et il sera intéressant de tenir compte des résultats qu'elles apporteront.

Dans un souci d'amélioration diagnostique du mésothéliome, d'autres types d'analyses ont porté sur la quantification de protéines sériques, en particulier la mésothéline et, plus récemment l'ostéopontine (Pass et coll., 2005 ; Robinson et coll., 2005 ; Hassan et coll., 2006 ; Scherpereel et coll., 2006 ; Creaney et coll., 2007, Cristaudo et coll., 2007). Ces travaux montrent que la concentration en mésothéline, dans le sérum ou le liquide pleural ou péritonéal, est plus élevée dans les cas de mésothéliome, comparativement à des contrôles et/ou, selon les auteurs, à des cancers du poumon, métastases pleurales ou pathologies pleurales bénignes. La spécificité et la sensibilité de la mesure de la mésothéline varient d'un auteur à l'autre, reflétant probablement des différences de méthode de dosage et du type de population étudiée. Actuellement, le dosage de la mésothéline peut être utile pour une aide supplémentaire au diagnostic, et comme facteur pronostique indépendant de survie. Ces approches continuent à faire l'objet de recherches pour définir l'intérêt de leur mesure en tant que biomarqueur de la pathologie, ce qui

peut présenter un intérêt non seulement pour le diagnostic mais pour le suivi de la réponse thérapeutique des patients.

Mésothéliomes expérimentaux

Actuellement, plusieurs travaux sont développés pour reproduire des mésothéliomes expérimentaux, en particulier murins, ressemblant le plus possible aux mésothéliomes humains. Une modélisation génétique des tumeurs peut être actuellement abordée selon une stratégie raisonnée, tenant compte des anomalies génétiques somatiques détectées dans les tumeurs humaines (Balmain, 2002). L'objectif est de permettre de développer des stratégies thérapeutiques pré-cliniques sur des tumeurs possédant des caractéristiques morphologiques et moléculaires les plus proches possibles des tumeurs humaines.

Une étude récente a montré que l'exposition de souris hémizygotes ($Nf2^{+/-}$) à des fibres d'amiante (crocidolite) provoquait la survenue de mésothéliomes présentant des caractéristiques morphologiques et génétiques similaires à celles détectées chez l'Homme (inactivation de *Nf2* et des gènes au locus INK4), et dans un contexte clinique tout à fait similaire (Fleury-Feith et coll., 2003 ; Altomare et coll., 2005 ; Lecomte et coll., 2005). Ces animaux développaient davantage de tumeurs que leurs contreparties sauvages, suggérant une plus grande susceptibilité à l'amiante. Des altérations génétiques similaires ont été obtenues chez des souris de même type, exposées à des fibres céramiques réfractaires (Andujar et coll., 2007). Cela montre l'importance des gènes étudiés dans l'oncogenèse mésothéliale, et apporte des éléments positifs à la validation de ce modèle murin de mésothéliome.

En conclusion, le mésothéliome est une tumeur pléiomorphe. Cette diversité morphologique rend parfois difficile le diagnostic, mais l'association de plusieurs marqueurs immunohistochimiques permet d'identifier les cellules mésothéliales avec une bonne spécificité et sensibilité. De plus, si nécessaire, la certification du diagnostic est effectuée par un groupe d'experts anatomopathologistes (groupe Mésopath).

L'identification de marqueurs sériques du mésothéliome fait actuellement l'objet de protocoles de recherche clinique.

Les analyses physiopathologiques des mésothéliomes ont suggéré que plusieurs voies de réponse à des facteurs de croissance étaient susceptibles d'activation dans les cellules mésothéliales tumorales. Les études transcriptomiques et protéomiques actuellement en développement devraient permettre de préciser les voies de transformation des cellules mésothéliales et de définir de nouvelles cibles thérapeutiques.

L'analyse génétique des tumeurs a permis de mettre en évidence des altérations sur des gènes suppresseurs de tumeur, caractérisant le mésothéliome.

Des recherches doivent se poursuivre dans ce domaine pour améliorer la connaissance de la génétique de cette tumeur. Grâce à ces données, il a été possible de reproduire des mésothéliomes chez la souris transgénique exposée à l'amiante, confirmant le rôle de ces gènes dans la cancérogenèse mésothéliale, et permettant d'envisager de générer des mésothéliomes expérimentaux le plus proche possible des tumeurs humaines, pour progresser dans la définition des stratégies thérapeutiques à proposer.

Bibliographie

ALTOMARE DA, VASLET CA, SKELE KL, DE RIENZO A, DEVARAJAN K, et coll. A mouse model recapitulating molecular features of human mesothelioma. *Cancer Res* 2005, **65** : 8090-8095

ANDUJAR P, LECOMTE C, RENIER A, FLEURY-FEITH J, KHEUANG L, et coll. Clinico-pathological features and somatic gene alterations in refactory ceramic fibre-induced murine mesothelioma reveal mineral fibre-induced mesothelioma identities. *Carcinogenesis* 2007, **28** : 1599-1605

ARAKAWA H, HAYASH I N, NAGASE H, OGAWA M, NAKAMURA Y. Alternative splicing of the NF2 gene and its mutation analysis of breast and colorectal cancers. *Hum Mol Genet* 1994, **3** : 565-568

BALMAIN A. Cancer as a complex genetic trait: tumor susceptibility in humans and mouse models. *Cell* 2002, **108** : 145-152

BIANCHI AB, HARA T, RAMESH V, GAO J, KLEIN-SZANTO AJ, et coll. Mutations in transcript isoforms of the neuroÞbromatosis 2 gene in multiple human tumour types. *Nat Genet* 1994, **6** : 185-192

CAO XX, MOHUIDDIN I, CHADA S, MHASHILKAR AM, OZVARAN MK, et coll. Adeno-viral transfer of mda-7 leads to BAX up-regulation and apoptosis in mesothelioma cells, and is abrogated by over-expression of BCL-XL. *Mol Med* 2002, **8** : 869-876

CHURG A, ROGGLI V, GALATEAU-SALLE F, CAGLE P, GIBBS A, et coll. Mesothelioma. *In* : Pathology and Genetics of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. TRAVIS WD, BRAMBILLA E, MÜLLER-HERMELINK K, HARRIS CC (eds). WHO Publications, Lyon, vol. 10, 2004 : 128-140

CHURG A, CAGLE PHT, ROGGLI VL. Diffuse malignant tumors of the serosal membranes. *In* : AFIP Atlas of Tumor Pathology. American Registry of Pathology Washington, DC, Fourth series, Fascicle 3, 2006 : 33-82

CREANEY J, YEOMAN D, NAUMOFF L, HOF M, SEGAL A, et coll. Soluble mesothelin in effusions - a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007, **62** : 569-576

CRISTAUDO A, FODDIS R, VIVALDI A, GUGLIELMI G, DIPALMA N, et coll. Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007, **13** : 5076-5081

DE RIENZO A, TESTA JR. Recent advances in the molecular analysis of human malignant mesothelioma. *Clin Ther* 2000, **151** : 433-438

FLEURY-FEITH J, LECOMTE C, RENIER A, MATRAT M, KHEUANG L, et coll. Hemizygosity of Nf2 is associated with increased susceptibility to asbestos-induced peritoneal tumours. *Oncogene* 2003, **22** : 3799-3805

GALATEAU-SALLE F, VIGNAUD JM, BURKE L, GIBBS A, BRAMBILLA E, et coll. Well-differentiated papillary mesothelioma of the pleura: a series of 24 cases. *Am J Surg Pathol* 2004, **28** : 534-540

GALATEAU-SALLE F, COPIN MC, DELAJARTE AY, VIGNAUD JM, ASTOUL P, et coll. Quels critères pour le diagnostic anatomopathologique du mésothéliome pleural malin ? *Rev Mal Respir* 2006, **23** : 11S37-11S44

GORDON GJ, JENSEN RV, HSIAO LL, GULLANS SR, BLUMENSTOCK JE, et coll. Translation of microarray data into clinically relevant cancer diagnostic tests using gene expression ratios in lung cancer and mesothelioma. *Cancer Res* 2002, **62** : 4963-4967

GORDON GJ, JENSEN RV, HSIAO LL, GULLANS SR, BLUMENSTOCK JE, et coll. Using gene expression ratios to predict outcome among patients with mesothelioma. *J Natl Cancer Inst* 2003, **95** : 598-605

GORDON GJ, ROCKWELL GN, GODFREY PA, JENSEN RV, GLICKMAN JN, et coll. Validation of genomics-based prognostic tests in malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2005, **11** : 4406-4414

HARVEY P, WARN A, DOBBIN S, ARAKAKI N, DAIKUHARA Y, et coll. Expression of HGF/SF in mesothelioma cell lines and its effects on cell motility, proliferation and morphology. *Br J Cancer* 1998, **77** : 1052-1059

HARVEY P, CLARK IM, JAURAND MC, WARN RM, EDWARDS DR. Hepatocyte growth factor/scatter factor enhances the invasion of mesothelioma cell lines and the expression of matrix metalloproteinases. *Br J Cancer* 2000, **83** : 1147-1153

HASSAN R, REMALEY AT, SAMPSON ML, ZHANG J, COX DD, et coll. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006, **12** : 447-453

HE B, YOU L, UEMATSU K, XU Z, LEE AY, et coll. A monoclonal antibody against Wnt-1 induces apoptosis in human cancer cells. *Neoplasia* 2004, **6** : 7-14

HELDIN P, ASPLUND T, YTTERBERG D, THELIN S, LAURENT TC. Characterization of the molecular mechanisms involved in the activation of hyaluronan synthetase by platelet-derived growth facto in human mesothelial cells. *Biochem J* 1992, **283** : 165-170

HOLLOWAY AJ, DIYAGAMA DS, OPESKIN K, CREANEY J, ROBINSON BW, et coll. A molecular diagnostic test for distinguishing lung adenocarcinoma from malignant mesothelioma using cells collected from pleural effusions. *Clin Cancer Res* 2006, **12** : 5129-5135

HONDA A, NOGUCHI N, TAKEHARA H, OHASHI Y, ASUWA N, et coll. Cooperative enhancement of hyaluronic acid synthesis by combined use of IGF-I and EGF, and

inhibition by tyrosine kinase Inhibitor genistein, in cultured mesothelial cells from rabbit pericardial cavity. *J Cell Sci* 1991, **98** : 91-98

HOPKINS-DONALDSON S, CATHOMAS R, SIMOES-WUST AP, KURTZ S BELYANSKAYA L, et coll. Induction of apoptosis and chemosensitization of mesothelioma cells by Bcl-2 and Bcl-xL antisense treatment. *Int J Cancer* 2003, **106** : 160-166

JAGADEESWARAN R, MA PC, SEIWERT TY, JAGADEESWARAN S, ZUMBA O, et coll. Functional analysis of c-Met/hepatocyte growth factor pathway in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res* 2006, **66** : 352-361

KLOMINEK J, BASKIN B, LIU Z, HAUZENBERGER D. Hepatocyte growth factor/scatter factor stimulates chemotaxis and growth of malignant mesothelioma cells through c-met receptor. *Int J Cancer* 1998, **76** : 240-249

LECOMTE C, ANDUJAR P, RENIER A, KHEUANG L, ABRAMOWSKI V, et coll. Similar tumor suppressor gene alteration profiles in asbestos-induced murine and human mesothelioma. *Cell Cycle* 2005, **4** : 1862-1869

LOPEZ-RIOS F, CHUAI S, FLORES R, SHIMIZU S, OHNO T, et coll. Global gene expression profiling of pleural mesotheliomas: overexpression of aurora kinases and P16/CDKN2A deletion as prognostic factors and critical evaluation of microarray-based prognostic prediction. *Cancer Res* 2006, **66** : 2970-2979

MASOOD R, KUNDRA A, ZHU S, XIA G, SCALIA P, et coll. Malignant mesothelioma growth inhibition by agents that target the VEGF and VEGF-C autocrine loops. *Int J Cancer* 2003, **104** : 603-610

METCALF RA, WELSH JA, BENNETT WP, SEDDON MB, LEHMAN TA, et coll. p53 and Kirsten-ras mutations in human mesothelioma cell lines. *Cancer Res* 1992, **52** : 2610-2615

MOR O, YARON P, HUSZAR M, YELLIN A, JAKOBOVITZ O, et coll. Absence of p53 mutations in malignant mesothelioma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997, **16** : 9-13

MURTHY SS, TESTA JR. Asbestos, chromosomal deletions, and tumor suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma. *J Cell Physiol* 1999, **180** : 150-157

NARASIMHAN SR, YANG L, GERWIN BI, BROADDUS VC. Resistance of pleural mesothelioma cell lines to apoptosis : relation to expression of Bcl-2 and Bax. *Am J Physiol* 1998, **275** : L165-L171

OZVARAN MK, CAO XX, MILLER SD, MONIA BA, HONG WK, et coll. Antisense oligonucleotides directed at the bcl-xl gene product augment chemotherapy response in mesothelioma. *Mol Cancer Ther* 2004, **3** : 545-550

PASS HI, LIU Z, WALI A, BUENO R, LAND S, et coll. Gene expression profiles predict survival and progression of pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2004, **10** : 849-859

PASS HI, LOTT D, LONARDO F, HARBUT M, LIU Z, et coll. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005, **353** : 1564-1573

ROBINSON BW, CREANEY J, LAKE R, NOWAK A, MUSK AW, et coll. Soluble mesothelin-related protein a blood test for mesothelioma. *Lung Cancer* 2005, **49** : S109-S111

SANDBERG AA, BRIDGE JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. Mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 2001, **127** : 93-110

SCHERPEREEL A. Guidelines of the French Speaking Society for Chest Medicine for management of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 2007, **101** : 1265-1276

SCHERPEREEL A, GRIGORIU B, CONTI M, GEY T, GREGOIRE M, et coll. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, **173** : 1155-1160

VIVO C, LECOMTE C, LEVY F, LEROY K, KIROVA Y, et coll. Cell cycle checkpoint status in human malignant mesothelioma cell lines: response to gamma radiation. *Br J Cancer* 2003, **88** : 388-395

WANG NS. Pleural mesothelioma: An approach to diagnostic problems. *Respirology* 1996, **1** : 259-271

WHITSON BA, KRATZKE RA. Molecular pathways in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Lett* 2006, **239** : 183-189

YAEGASHI S, SACHSE R, OHUCHI N, MORI S, SEKIYA T. Low incidence of a nucleotide sequence alteration of the neuroÞbromatosis 2 gene in human breast cancers. *Jpn J Cancer Res* 1995, **86** : 929-933

YOU L, HE B, UEMATSU K, XU Z, MAZIERES J, et coll. Inhibition of Wnt-1 signaling induces apoptosis in beta-catenin-deficient mesothelioma cells. *Cancer Res* 2004, **64** : 3474-3478

12

Incidence et évolution

Bien que le mésothéliome soit une tumeur peu fréquente, le nombre annuel a fortement augmenté en France entre 1978 et 2000 en raison de l'exposition passée aux fibres d'amiante (principal facteur étiologique) et du long délai (30 à 40 ans) entre l'exposition et la survenue de la maladie. En l'absence d'exposition à l'amiante, l'incidence du mésothéliome est très faible et estimée inférieure à 1 pour un million chez les hommes comme chez les femmes. Cependant, l'incidence peut atteindre des niveaux très élevés dans des populations fortement exposées. En France, les estimations de l'incidence du mésothéliome ont été réalisées par le réseau Francim[8] et par le Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM), créé en 1998, à la demande de la Direction des relations du travail (DRT) et de la Direction générale de la santé (DGS).

Incidence et évolution dans le monde

À partir de la première guerre mondiale, l'utilisation massive de l'amiante dans la plupart des pays industrialisés s'est accompagnée depuis les années cinquante d'une importante et régulière augmentation de l'incidence du mésothéliome pleural chez les hommes (McDonald, 1993), de 5 à 10 % par an selon les pays.

L'intensité et la dynamique de cette pandémie sont étroitement associées à la période d'introduction de l'amiante, aux types de fibres utilisées et plus récemment à la période d'introduction de mesures de limitation ou d'interdiction d'utilisation de l'amiante. Ainsi, la pandémie est d'autant plus précoce que l'utilisation de l'amiante l'est, comme on a pu l'observer aux États-Unis par exemple. De plus, les pays ayant majoritairement exploité et utilisé des

8. Le réseau Francim (FRANce-Cancer-Incidence et Mortalité) regroupe les registres français de cancer

fibres d'amphiboles[9] (crocidolite en particulier), tels que l'Australie ou l'Afrique du Sud, présentent des taux d'incidence particulièrement élevés, équivalents à 40 à 70 fois le taux attendu en l'absence d'exposition à l'amiante.

L'incidence du mésothéliome dans les pays industrialisés a augmenté chez les deux sexes. On note cependant que les taux d'incidence de mésothéliome chez les femmes sont partout nettement inférieurs aux taux observés chez les hommes, et que le ratio hommes/femmes a fortement augmenté depuis les années 1950. Ceci est à mettre sur le compte des expositions professionnelles et para-professionnelles à l'amiante qui sont nettement plus fréquentes chez les hommes.

Des projections récentes de l'incidence du mésothéliome ont été réalisées par plusieurs auteurs pour différents pays. Globalement, elles confirment que l'utilisation passée de l'amiante devrait continuer à avoir un impact sur l'incidence du mésothéliome pendant encore plusieurs décennies. Néanmoins, dans la plupart d'entre elles, l'estimation de l'amplitude de l'épidémie est inférieure à celle précédemment prédite et la période sur laquelle elle devrait atteindre son maximum est plus précoce.

Ainsi, une actualisation récente de la prévision de la mortalité par mésothéliome aux Pays-Bas montre une diminution de 44 % par rapport aux résultats antérieurement publiés (Segura et coll., 2003). Le pic de l'épidémie est également estimé plus précoce, aux environs de 2017. Tout comme dans d'autres publications, l'augmentation de l'incidence du mésothéliome chez les femmes est de bien moindre magnitude que chez les hommes. De même, en Grande-Bretagne, une analyse de la mortalité par mésothéliome (Hodgson et coll., 2005) estime que la pandémie devrait atteindre un pic de 1 950-2 450 décès dans les années 2011-2015. Cette étude actualise les résultats précédemment publiés (Peto et coll., 1995) qui prévoyaient un pic plus élevé (2 700-3 300 décès) plus tardivement (dans les années 2020).

En Suède (Hemminki et Li, 2003), les taux d'incidence chez les hommes et chez les femmes ont diminué sur la période 1996-2000 et le pic de l'épidémie a été atteint dans les années 1991-1995. Dans d'autres pays, tels les États-Unis, une stagnation voire une diminution de l'incidence peut d'ores et déjà être observée. Une actualisation de l'estimation de l'incidence et de son évolution (Price et Ware, 2004 ; Weill et coll., 2004) montre que la pandémie a atteint son maximum à la fin du siècle dernier et qu'elle est actuellement en phase de récession.

9. Famille de minéraux naturels

Incidence et évolution en France

Les données d'incidence recueillies par le réseau Francim sur la période 1979-1990 avaient montré une augmentation moyenne de l'incidence du mésothéliome pleural de 25 % tous les trois ans chez les hommes (Ménégoz et coll., 1996). Sur la base de ces résultats, l'expertise collective de l'Inserm menée en 1996 avait estimé, pour l'année 1996 et pour la France, à 750 le nombre de mésothéliomes pleuraux (Inserm, 1997).

D'autres estimations ont été produites plus récemment par le réseau Francim ainsi que par le Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) qui sont discutées ci-dessous.

Données du PNSM

Le PNSM associe plusieurs équipes aux compétences complémentaires coordonnées par le Département santé travail (DST) de l'Institut de veille sanitaire (InVS). Il constitue un système de surveillance épidémiologique des effets de l'amiante sur la santé de la population française, à travers le suivi permanent du mésothéliome de la plèvre. Parmi ses objectifs figurent l'estimation de l'incidence nationale du mésothéliome ainsi que l'évaluation des expositions à l'amiante et à d'autres substances (fibres minérales artificielles, radiations ionisantes, SV40).

À cet effet, une procédure spéciale d'enregistrement des cas de mésothéliome pleural a été mise en place en 1998 dans 17 départements (étendue aujourd'hui à 22 départements), afin de garantir l'exhaustivité du recueil dans un délai aussi court que possible après le diagnostic. Une procédure standardisée de confirmation du diagnostic a également été mise en place. L'expertise anatomopathologique est réalisée par le Collège français des anatomo-pathologistes spécialistes du mésothéliome (groupe Mésopath). Lorsque la procédure de confirmation anatomopathologique ne permet pas de conclure (absence de consensus, matériel insuffisant ou absence de matériel), le dossier médical du sujet est alors soumis, avec l'accord de son médecin traitant, à une expertise clinique.

La méthode d'estimation de l'incidence nationale du mésothéliome pleural à partir des données du PNSM repose sur la comparaison par classe d'âge des données d'incidence (I) recueillies dans les départements du PNSM avec celles de la mortalité (M) par mésothéliome pleural (codée CIM-9-163 puis CIM-10-C45 depuis l'année 2000) dans les mêmes départements (ratios I/M). Une estimation de l'incidence nationale du mésothéliome a ainsi été obtenue pour la période 1998-2002 en faisant la somme des produits de ces ratios I/M par le nombre de décès codés CIM-9-163 (années 1998 et 1999) et CIM-10-C45 (années 2000 et 2002), par classe d'âge, France entière, chez

les hommes et les femmes séparément (figures 12.1 et 12.2). Les taux d'incidence augmentent avec l'âge excepté pour la classe d'âge la plus élevée, principalement chez les femmes.

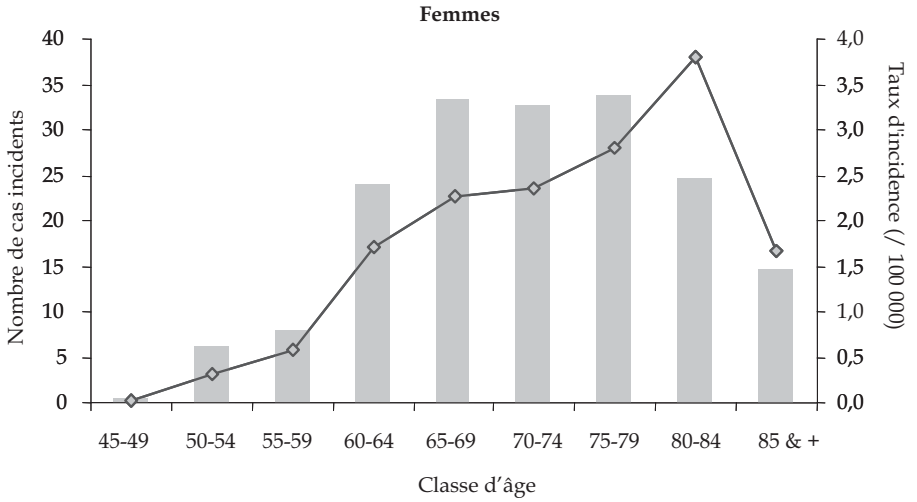


Figure 12.1 : Nombre total de cas incidents de mésothéliome et taux d'incidence pour 100 000, chez les femmes, période 1998-2002 en France (d'après PNSM, 2006)

Figure 12.2 : Nombre total de cas incidents de mésothéliome et taux d'incidence pour 100 000, chez les hommes, période 1998-2002 en France (d'après PNSM, 2006)

Les cas incidents enregistrés par le PNSM sur les cinq premières années de fonctionnement (1998-2002) ont un âge moyen au diagnostic de 70 ans, chez les hommes comme chez les femmes (étendue de 41 à 99 ans). Le *sex ratio* observé est de quatre hommes pour 1 femme.

Depuis 1998, diverses estimations de l'incidence nationale du mésothéliome pleural ont pu être réalisées à partir de ces données (PNSM, 2002 ; Gilg Soit Ilg et coll., 2003). L'estimation de l'incidence nationale, réalisée à partir des données des cinq premières années (1998-2002), se situe aux environs de 610 cas annuels chez les hommes, excepté pour les années 1999 et 2001 où l'on observe une légère baisse. Chez les femmes, le nombre moyen annuel de cas est estimé à 180.

Chez les hommes, sur cette période de cinq années (1998-2002), le taux d'incidence apparaît relativement stable mais varie entre 2,4 pour 100 000 (en 2002) et 1,8 pour 100 000 (en 2001). Chez les femmes, il varie entre 0,72 pour 100 000 (en 1999) et 0,44 pour 100 000 (en 2002) (figure 12.3). Néanmoins, l'utilisation de la CIM-10 pour le codage des causes de décès et donc celle du code spécifique CIM-10-C45 pour le mésothéliome pleural, effective depuis l'année 2000, rend difficile l'interprétation des évolutions observées sur ces cinq années 1998-2002.

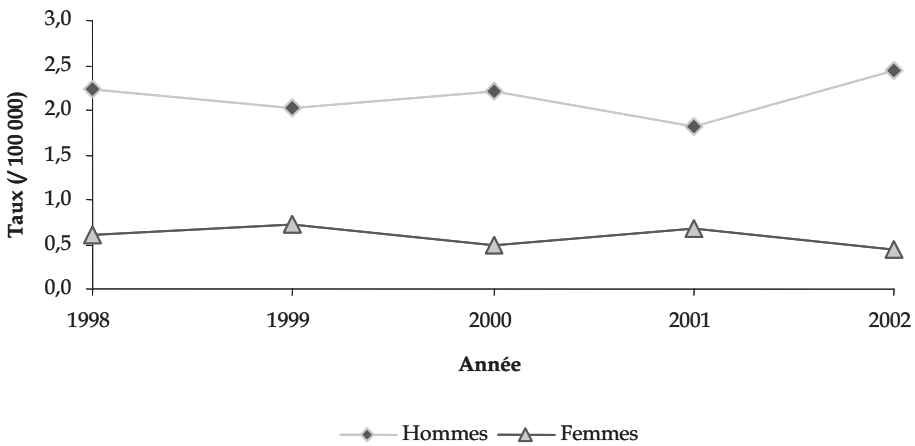


Figure 12.3 : Taux d'incidence de mésothéliome pleural, pour 100 000, chez les hommes et chez les femmes en France (d'après PNSM, 2006)

Données du réseau Francim

Les estimations de l'incidence du mésothéliome pleural à partir des données du PNSM peuvent être rapprochées de celles réalisées par le réseau Francim

pour l'année 2000 (figure 12.4 ; Remontet et coll., 2003). L'analyse des données de 9 registres départementaux disposant de données d'incidence depuis la fin des années 1970 jusqu'en 1997 a été faite par une modélisation de la tendance et une projection à l'année 2000. La mesure d'estimation repose sur l'hypothèse d'un rapport incidence/mortalité constant en France entre les départements couverts par un registre et les autres pour un sexe, un âge et une cohorte donnés. Les estimations ainsi obtenues sont : 671 (IC 95 % [535-807]) nouveaux cas chez les hommes et 200 (IC 95 % [123-277]) nouveaux cas chez les femmes. Pour l'année 2000, l'incidence en France était estimée à 1,4 pour 100 000 chez l'homme et 0,4 pour 100 000 chez la femme, soit un *sex-ratio* de 3,5. Si l'on considère que le réseau Francim enregistrait entre 1978 et 1997 un certain nombre de cas de cancers de la plèvre qui n'étaient pas des mésothéliomes certifiés (le PNSM exclut environ 12 % des cas signalés par les registres, après expertise), on remarque la concordance de ces estimations avec celles fournies par le PNSM.

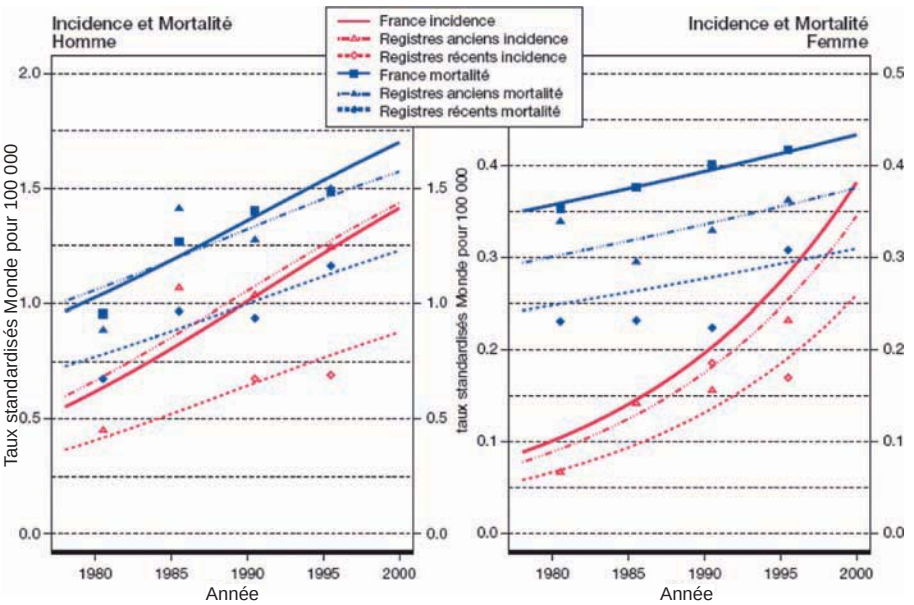


Figure 12.4 : Évolution de l'incidence du mésothéliome et de la mortalité en France (taux standardisés sur la population mondiale) (Remontet et coll., 2003)

Les tendances obtenues par modélisation à partir des données du réseau Francim montrent une augmentation nette des taux d'incidence ces 20 dernières années (1978-2000) et de manière plus sensible chez la femme

(doublement chez l'homme et multiplié par quatre chez la femme) alors que globalement, dans le monde, c'est l'inverse depuis les années 1950. Le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence sur 1978-2000 est de +6,8 % chez la femme et +4,8 % chez l'homme, respectivement 1er et 4e rangs des taux d'évolution d'incidence de cancer.

Comme dans beaucoup de pays européens (voir supra), les analyses des données les plus récentes remettent en cause les projections réalisées pour la France à partir des premières années d'augmentation de l'incidence. Une analyse non encore publiée des données plus récentes du réseau Francim suggère que l'augmentation de l'incidence chez les hommes a cessé à partir des années 2000. Chez la femme, en revanche, l'augmentation tend à persister après l'année 2000, même si la croissance est moins prononcée que dans les années antérieures.

Plusieurs éléments laissent penser que cette évolution récente de l'incidence du cancer de la plèvre n'est pas expliquée par une modification des pratiques d'enregistrement au sein des registres ou l'amélioration du diagnostic anatomopathologique du mésothéliome. Toutefois, il convient d'attendre des analyses complémentaires, reposant en particulier sur l'appariement individuel des données du réseau Francim et du PNSM pour confirmer ou d'infirmer dans les mois à venir l'arrêt de la croissance de l'incidence chez les hommes en France.

En conclusion, des projections récentes de l'incidence du mésothéliome réalisées par plusieurs auteurs pour différents pays confirment que l'utilisation passée de l'amiante devrait continuer à avoir un impact sur l'incidence du mésothéliome pendant encore plusieurs décennies. Néanmoins, dans la plupart d'entre elles, l'estimation de l'amplitude de l'épidémie est inférieure à celle précédemment prédite, et la période sur laquelle elle devrait atteindre son maximum est plus précoce que ce qui a été annoncé à la fin des années 1990. En France, les données d'incidence recueillies par le PNSM, couvrant aujourd'hui 22 départements, et par le réseau Francim, s'appuyant sur 9 registres départementaux disposant de données d'incidence, montrent une situation comparable à celle des autres pays industrialisés.

Chez les hommes, sur la période 1998-2002, le taux d'incidence apparaît relativement stable (autour de 2 pour 100 000) ; il est inférieur chez les femmes (autour de 0,5 pour 100 000). Le nombre de cas est estimé à 671 chez les hommes et 200 chez les femmes pour l'année 2000.

L'organisation du recueil des cas en population générale sur plus de 20 départements français et la certification histologique des cas par le groupe Mésopath, dans le cadre du PNSM, va permettre de confirmer ou d'infirmer la croissance annoncée de l'incidence du mésothéliome en France pour les années qui viennent.

Bibliographie

BANAEI A, AUVERT B, GOLDBERG M, GUEGUEN A, LUCE D, GOLDBERG S. Future trends in mortality French men from mesothelioma. *Occup Environ Med* 2000, **57** : 488-494

GILG SOIT ILG A, BIGNON J, VALLERON AJ. Estimation of the past and future burden of mortality from mesothelioma in France. *Occup Environ Med* 1998, **55** : 760-765

GILG SOIT ILG A, ROLLAND P, BROCHARD P, LAUNOY G, GALATEAU-SALLÉ F, et coll. Estimation de l'incidence nationale du mésothéliome pleural à partir du Programme Nationale de Surveillance du Mésothéliome. Années 1998-1999. *BEH* 2003, **40** : 185-187

HEMMINKI K, LI X. Mesothelioma incidence seems to have leveled off in Sweden. *Int J Cancer* 2003, **103** : 145-146

HODGSON JT, MCELVENNY DM, DARNTON AJ, PRICE MJ, PETO J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005, **92** : 587-593

INSERM. Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Collection Expertises Collectives, Paris, 1997 : 448p

MCDONALD JC. Epidemiology of pleural cancer. *In* : Prevention of respiratory diseases (Lung biology in health and disease). HIRSCH A, GOLDBERG M, MARTIN JP, MASSE R (eds). Marcel Dekker, New York, 1993 : 65-79

MÉNÉGOZ F, GROSCLAUDE P, ARVEUX P, HENRY-AMAR M, SCHAFFER P, RAVERDY N, DAURES JP. Incidence du mésothéliome dans les registres des cancers français : estimations France entière. *BEH* 1996, **12** : 1-4

PETO J, MATTHEWS FE, HODGSON JT, JONES JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995, **345** : 535–539

PRICE B, WARE A. Mesothelioma Trends in the United States: An Update Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Data for 1973 through 2003. *Am J Epidemiol* 2004, **159** : 107-112

PROGRAMME NATIONAL DE SURVEILLANCE DU MÉSOTHÉLIOME (PNSM). Estimation provisoire de l'incidence nationale du mésothéliome pleural à partir du Programme National de Surveillance du Mésothéliome. Année 1998. *BEH* 2002, **3** : 11-13

PROGRAMME NATIONAL DE SURVEILLANCE DU MÉSOTHÉLIOME (PNSM). Présentation générale et bilan des premières années de fonctionnement (1998-2004). Août 2006, Éditions InVS : 76p

REMONTET L, ESTEVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2003, **51** : 3-30

SEGURA O, BURDORF A, LOOMAN C. Update of predictions of mortality from pleural mesothelioma in the Netherlands. *Occup Environ Med* 2003, **60** : 50-55

WEILL H, HUGHES JM, CHURG AM. Changing trends in US mesothelioma incidence. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 438-441

13

Mortalité et évolution

Avant l'année 2000, le mésothéliome pleural n'était pas identifié dans la Classification internationale des maladies (CIM). Que ce soit dans la CIM-8 (1968-1978) ou dans la CIM-9 (1979-1999), le mésothéliome était en effet codé dans la catégorie plus large « cancers de la plèvre ». À partir de l'année 2000 et de l'utilisation de la CIM-10, le mésothéliome a été identifié par un code spécifique. C'est pourquoi les deux catégories doivent être considérées, en particulier pour l'étude des évolutions dans le temps. Ceci est d'autant plus justifié, que certains médecins peuvent certifier un mésothéliome d'une manière imprécise avec une mention de cancer de la plèvre.

En 2003, on a comptabilisé pour la France métropolitaine[10] (Aouba et coll., 2007), 719 décès par mésothéliome et 348 décès par cancers de la plèvre, soit en regroupant les deux catégories, un total de 1 067 décès (à titre de comparaison, le cancer du poumon représentait 26 000 décès en 2003).

Trois quarts de ces décès concernent des hommes (774 décès) et un quart des femmes (293 décès). La proportion d'hommes est un peu plus élevée pour le mésothéliome (75 %) que pour le cancer de la plèvre (63 %). Trois quarts du total des décès surviennent après 64 ans (796 décès).

Le taux de décès standardisé par âge s'élève à 1,6 pour 100 000. Il passe de 0,5 avant 65 ans à 8,1 après cet âge.

Les taux de décès sont 3,7 fois plus élevés chez les hommes par rapport aux femmes (5,2 pour le cancer du poumon). La surmortalité masculine est du même ordre avant et après 65 ans.

Le nombre annuel de décès (cancers de la plèvre et mésothéliomes) est passé d'environ 400 au début des années 1970 à plus de 1 000 à la fin des années 1990 (tableaux 13.I et 13.II). Cette augmentation a davantage concerné les hommes (nombre de décès multiplié par 4) que les femmes (doublement du nombre de décès). Cependant, la hausse n'a pas été régulière et a été différente en fonction du sexe (figure 13.1). Pour les hommes, le taux de progression a été très marqué durant les années 1970 puis a faibli sensiblement

10. Les données de mortalité française ont été fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm.

(tableau 13.II). Pour le sexe féminin, la progression, nettement plus modérée, a été plus régulière (environ +25 % tous les 10 ans).

Tableau 13.I : Effectif et taux de décès par cancer de la plèvre et mésothéliome[a] selon le sexe et l'âge entre 1973 et 2003 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Nombre	Taux[b]	Nombre	Taux[b]	Nombre	Taux[b]
Deux sexes						
1973	416	0,9	143	0,4	273	4,0
1983	647	1,3	220	0,5	427	5,8
1993	904	1,6	272	0,6	632	7,4
2003	1 067	1,6	271	0,5	796	8,1
Hommes						
1973	249	1,3	93	0,5	156	5,9
1983	434	2,1	165	0,7	269	9,8
1993	667	2,8	216	0,9	451	13,8
2003	774	2,8	209	0,8	565	14,7
Femmes						
1973	167	0,6	50	0,2	117	2,8
1983	213	0,7	55	0,2	158	3,4
1993	237	0,7	56	0,2	181	3,5
2003	293	0,8	62	0,2	231	3,9

[a] Codes CIM-10 : C45.0 (mésothéliome de la plèvre) et et C45.9 (mésothéliome sans précision). Exclut mésothéliome d'autres sièges (péritoine…)

[b] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

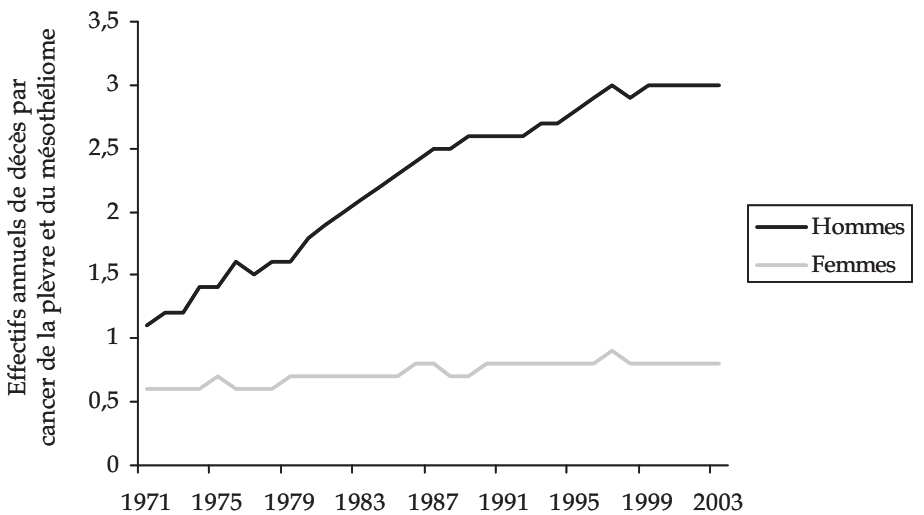


Figure 13.1 : Évolution des effectifs annuels de décès par cancer de la plèvre et du mésothéliome selon le sexe entre 1973 et 2003 en France métropolitaine (d'après CépiDc, Inserm)

Tableau 13.II : Évolution des effectifs et des taux de décès par cancer de la plèvre et mésothéliome selon le sexe et l'âge entre 1973 et 2003 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)
Deux sexes						
1973-1983	56	42	54	30	56	48
1983-1993	40	25	24	19	48	28
1993-2003	18	4	0	−9	26	9
1973-2003	**156**	**83**	**90**	**41**	**192**	**106**
Hommes						
1973-1983	74	59	77	47	72	65
1983-1993	54	37	31	26	68	41
1993-2003	16	1	−3	−12	25	6
1973-2003	**211**	**120**	**125**	**62**	**262**	**148**
Femmes						
1973-1983	28	14	10	−5	35	23
1983-1993	11	0	2	−3	15	2
1993-2003	24	10	11	2	28	13
1973-2003	**75**	**25**	**24**	**−6**	**97**	**41**

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

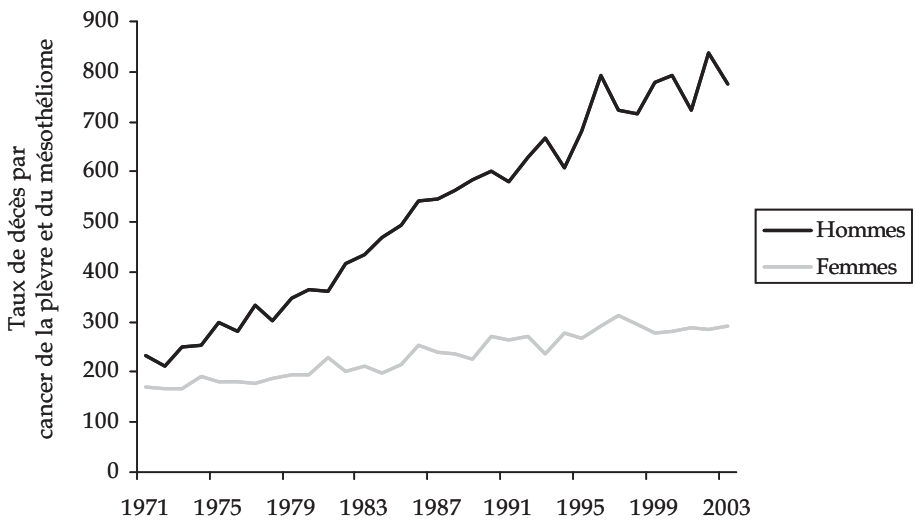


Figure 13.2 : Évolution des taux de décès par cancer de la plèvre et mésothéliome[a] selon le sexe entre 1973 et 2003 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

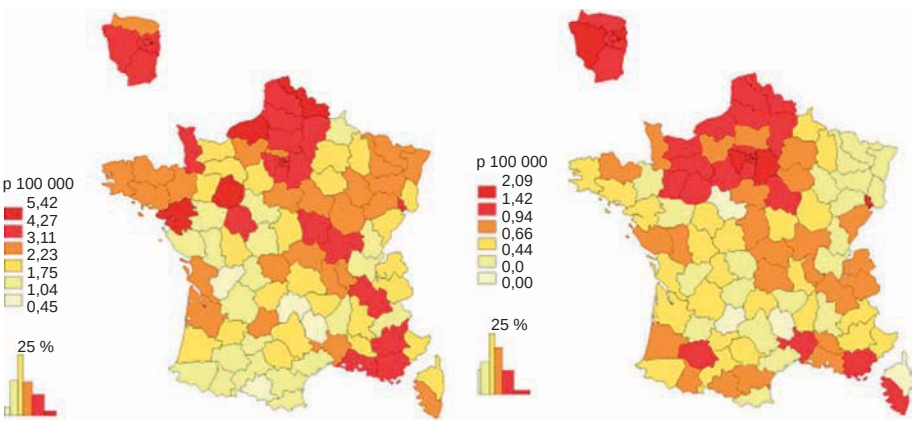
[a] Taux standardisés par âge (population de référence : France 1990), moyenne mobile sur 3 ans

Cette différence d'évolution en fonction du sexe est encore plus nette en analysant les taux de décès standardisés par âge (figure 13.2). Alors qu'entre 1973 et

1983, les taux masculins se sont élevés de plus de 50 %, puis de 40 % entre 1983 et 1993, ils sont restés stables entre 1993 et 2003. Les taux de décès féminins ont progressé très modérément au cours des années 1980, ont stagné durant les années 1990 et ont à nouveau légèrement progressé au cours des années 1990.

Le niveau de la surmortalité masculine a augmenté au cours des 30 dernières années, passant d'environ 2 en début de période à 4 actuellement. Il est un peu plus élevé avant 65 ans que pour la population plus âgée.

La distribution des taux de décès selon les départements indique clairement, que ce soit pour les hommes ou pour les femmes, une surmortalité dans le nord de la France ainsi que dans certains départements du sud-est (figure 13.3). Une analyse à une échelle plus fine (par zones d'emploi) met en évidence des taux de décès particulièrement élevés dans certaines zones anciennement industrielles et dans des villes portuaires (Salem et coll., 2000).



Hommes Femmes

Figure 13.3 : Disparités départementales de mortalité par cancer de la plèvre et du mésothéliome (taux standardisés) selon le sexe en France métropolitaine (1995-1999) (d'après Salem et coll., 2000)

Concernant les taux de décès dans les DOM, même cumulés sur trois années (2001-2003), le nombre restreint de cas ne permet pas de comparer les taux de décès aux données de la métropole.

En conclusion, avant l'année 2000, le mésothéliome pleural n'était pas identifié dans la Classification internationale des maladies (CIM), le mésothéliome étant codé dans la catégorie plus large « cancers de la plèvre ». À partir de l'année 2000, le mésothéliome a été identifié par un code spécifique. Il est à noter que cette amélioration de la codification rend, en revanche, difficile l'interprétation des évolutions observées sur ces cinq années 1998-2002.

Le nombre annuel de décès (cancers de la plèvre et mésothéliomes) est passé d'environ 400 au début des années 1970 à plus de 1 000 à la fin des années 1990. Cette augmentation a davantage concerné les hommes (nombre de décès multiplié par 4) que les femmes (doublement du nombre de décès). Cependant, la hausse n'a pas été régulière et a été différente en fonction du sexe. Pour les hommes, le taux de progression a été très marqué durant les années 1970 puis a faibli sensiblement. Pour les femmes, la progression, nettement plus modérée, a été plus régulière (environ +25 % tous les 10 ans).

Bibliographie

AOUBA A, PÉQUIGNOT F, LE TOULLEC A, JOUGLA E. Les Causes Medicales de décès en France et leurs évolutions récentes, 1980-2004. *Bul Epidémiol Hebd* 2007, **35-36** : 308-314

SALEM G, RICAN S, JOUGLA E. Atlas de la santé en France - Les causes de décès. Vol. 1. Éditions John Libbey, 2000 : 187p

14

Facteurs de risque reconnus

Les facteurs de risque jusqu'ici clairement identifiés chez l'homme ne concernent que des fibres minérales : amiantes et érionite.

Amiantes et fibres minérales

Dans des études toxicologiques et en hygiène industrielle, une fibre est définie comme une particule dont le rapport d'élongation (longueur/diamètre) est supérieur à une certaine valeur (3 ou 5 selon les auteurs). Selon l'OMS, une fibre est définie comme une particule de longueur (L), supérieure à 5 µm ; de diamètre (D), inférieur à 3 µm, et dont le rapport d'élongation L/D est supérieur à 3. Il existe de nombreux minéraux naturels fibreux ; ils constituent des variétés appartenant à différentes familles minéralogiques comme le chrysotile appartenant aux serpentines ; l'actinolite, l'amosite, l'anthophyllite, le crocidolite ou la trémolite de la famille des amphiboles, ou l'érionite de celle des zéolites. Le terme d'amiantes (ou asbestes) désigne différentes roches métamorphiques naturellement fibreuses. Ce sont des silicates hydratés incluant la variété de serpentine mentionnée ci-dessus (chrysotile ou amiante blanc) et les variétés d'amphiboles énumérées plus haut. Outre les amiantes et l'érionite, il a récemment été suggéré qu'un nouveau type minéral asbestiforme de la famille des amphiboles, la fluoro-édénite, silicate hydraté contenant de l'aluminium et du fluor, était susceptible d'être associé à un excès de mésothéliomes, chez l'Homme (Comba et coll., 2003 ; Biggeri et coll., 2004 ; Cardile et coll., 2004). L'utilisation de ces différents types de fibres a été inégale dans différents pays, le chrysotile étant le plus employé. Cependant, l'exposition ne résulte pas nécessairement d'une exposition professionnelle, elle peut aussi être la conséquence d'expositions domestiques ou environnementales (géologiques, proximité de sites industriels polluants).

Au cours des dernières années, l'usage des fibres d'amiante a été remplacé par celui de fibres minérales artificielles (laine de verre, de roche ou de laitier, fibres à usage spécial, fibres céramiques réfractaires), dont l'évaluation des propriétés et du potentiel cancérogène a fait l'objet d'expertises antérieures (Inserm, 1999 ; IARC, 2002). Aucune des études épidémiologiques

disponibles n'a montré d'excès de mésothéliomes chez les travailleurs exposés à la laine de verre, de roche ou de laitier, ou aux fibres céramiques réfractaires. Cependant, des anomalies pleurales radiographiques étiquetées « plaques pleurales » ont été rapportées en excès dans l'industrie de production de fibres céramiques réfractaires aux États-Unis (Lockey et coll., 1996 et 2002) et en Europe (Cowie et coll., 2001). Il est encore difficile aujourd'hui de déterminer avec confiance si un excès de mésothéliomes peut être associé à une exposition aux fibres minérales artificielles car le temps de latence est élevé pour ce type de tumeur ; de plus, les sujets ont souvent été également exposés à l'amiante ; enfin, le mésothéliome étant une tumeur rare, le nombre des sujets à considérer doit être élevé pour avoir une puissance statistique suffisante permettant la mise en évidence d'un effet.

En toxicologie expérimentale, afin de déterminer les effets biologiques et de comprendre les mécanismes d'action des fibres d'amiante, divers protocoles expérimentaux ont été développés, par inhalation de fibres, instillation intratrachéale ou intracavitaire. Pour les amiantes, c'est le crocidolite qui a été le plus utilisé suivi du chrysotile, puis de l'amosite ; les autres types ayant fait l'objet d'un nombre limité d'études. Un potentiel cancérogène de ces différents types de fibres a été démontré, validant ainsi ces méthodologies pour l'évaluation des fibres minérales artificielles. De nombreuses études ont été effectuées chez l'animal, essentiellement chez le rat et, moins fréquemment chez le hamster. Des tumeurs du poumon ont été observées avec certains échantillons de laine de roche et de fibres à usage spécial. Les fibres céramiques réfractaires ont produit, après inhalation, des tumeurs du poumon (rat) et des mésothéliomes (hamster). En conséquence, la dernière évaluation du Circ (Centre international de recherche sur le cancer) a placé certains types de fibres (fibres à usage spécial et fibres céramiques réfractaires) dans la catégorie 2B (cancérogène possible pour l'Homme) ; les autres étant dans le groupe 3 (inclassables).

À l'heure actuelle, si l'utilisation des fibres d'amiante a été interdite dans de nombreux pays, leur exploitation et/ou leur utilisation persiste(nt) dans certains pays (Asie, Moyen Orient…) ; par ailleurs, d'autres fibres synthétiques sont aujourd'hui utilisées. Pour ces raisons, la connaissance des effets des fibres est un sujet de recherche qui ne doit pas être négligé. Un travail vient de déterminer, dans une trentaine de pays dont la France, l'association entre le taux de mortalité des maladies liées à l'amiante (asbestose[11], cancer du poumon, mésothéliome) et la consommation historique d'amiante dans les pays respectifs (Lin et coll., 2007). La consommation d'amiante est définie comme la somme de la production et de l'importation d'amiante moins

11. Fibrose interstitielle diffuse et progressive qui s'étend des régions péribronchiolaires vers les espaces sous-pleuraux et qui provoque une sclérose du tissu pulmonaire entraînant une insuffisance respiratoire chronique.

l'exportation, et représente, dans cette étude, un indicateur de l'exposition à l'amiante. La consommation d'amiante est prédictive de la mortalité par mésothéliome (pleural ou péritonéal) chez les deux sexes. Ce résultat laisse prévoir des pathologies liées à l'amiante dans les pays qui l'utilisent actuellement et souligne que son démantèlement doit être effectué dans des conditions strictes de protection des travailleurs.

Situations d'exposition à l'amiante

Les données de la littérature permettent de distinguer différentes sources d'exposition à l'amiante, susceptibles d'occasionner la survenue de mésothéliome. Outre l'exposition d'origine professionnelle, des expositions para-professionnelles ou non professionnelles ont été définies.

Les expositions à l'amiante d'origine professionnelle sont responsables de la très grande majorité des cas de mésothéliome. Les propriétés physiques et chimiques de ces fibres ont favorisé l'augmentation de leur utilisation à de multiples fins. Les professions les plus exposées ont évolué au cours du temps, des professions de l'industrie de l'extraction, de la transformation et de l'utilisation de l'amiante, à celles qui requièrent des interventions sur des matériaux contenant de l'amiante, comme notamment dans le secteur du bâtiment. L'importation et l'utilisation de matériaux contenant de l'amiante sont interdites en France depuis 1997 (avec quelques rares dérogations jusqu'au début des années 2000), mais il persiste de nombreux matériaux en place sur lesquels divers corps de métiers sont susceptibles d'intervenir.

L'exposition para-professionnelle résulte de contacts avec des travailleurs directement exposés (proximité familiale conduisant à une contamination par les vêtements de travail par exemple), ou indirectement exposés en milieu professionnel (tels que personnels administratifs), ou encore en raison de la manipulation d'objets ménagers contenant de l'amiante tels que grille pains, planches de fer à repasser ou panneaux isolants. Par ailleurs, les activités de bricolage peuvent générer des expositions à l'amiante, comme le changement de garnitures de freins (garnitures anciennes) ou la découpe de fibrociment (s'il date d'avant 1997, en France).

L'exposition environnementale se produit en cas de présence de fibres dans l'air ambiant, soit qu'il existe une source de contamination dans le voisinage (industrie de l'amiante ; amiante dans les constructions avec dégradation des matériaux contenant de l'amiante ou interventions sur ces derniers), soit que la région géologique possède un sol contenant de l'amiante. Cette dernière situation a pu donner lieu à l'utilisation de matériaux à base d'amiante pour des constructions locales ou des utilisations domestiques diverses.

Une exposition environnementale augmentant le risque de mésothéliome a été montrée dans différentes régions, en Nouvelle Calédonie, Australie,

Grèce, Italie et Turquie (Goldberg et coll., 1991 ; Hansen et coll., 1998 ; Orenstein et coll., 2000 ; Senyigit et coll., 2004 ; Maule et coll., 2007 ; Osman et coll., 2007).

Marchevsky et coll. (2006) ont effectué une analyse des données de la littérature pour étudier la relation entre mésothéliome et exposition non professionnelle à l'amiante. Les auteurs concluent que les données sont insuffisantes pour évaluer l'origine de la cause, mais ils proposent un système de classification des causes d'exposition pour aborder cette question (*Evidence-Based Causation Guidelines*).

Des mésothéliomes d'origine environnementale ont été observés dans certaines régions de Nouvelle-Calédonie. À la suite de l'observation de Goldberg et coll. (1995), d'une incidence élevée de mésothéliomes sur ce territoire, et qui ne semblait pas d'origine professionnelle, une étude épidémiologique avait en effet mis en évidence une exposition environnementale à l'amiante (Luce et coll., 1994). L'exposition provenait d'un enduit artisanal, le « pö », utilisé pour le blanchiment des murs des maisons et fabriqué à partir de roches contenant de l'amiante (principalement de la trémolite). Une étude cas-témoins a confirmé que l'utilisation de cet enduit augmentait très fortement le risque de mésothéliome (Luce et coll., 2000). Des analyses de la teneur en fibres de prélèvements d'air ont montré la présence de trémolite et de chrysotile, avec une concentration très élevée en fibres de trémolite à l'intérieur de maisons recouvertes de pö (Goldberg et coll., 1995 ; Luce et coll., 2004). Par ailleurs, la concentration pulmonaire en fibres de trémolite est très fortement liée à l'utilisation du pö et atteint chez les sujets exposés des niveaux comparables à ce qui est observé en milieu professionnel.

Ces observations montrent que l'utilisation du pö est la principale source d'exposition, mais indiquent également que d'autres sources d'exposition existent. En effet, quelques prélèvements d'air réalisés dans des habitations non recouvertes ou sur des pistes ont mis en évidence des concentrations en fibres de trémolite faibles, mais non négligeables. De même, des fibres de trémolite, à des concentrations faibles, ont été identifiées dans les prélèvements biologiques de sujets non exposés au pö (Luce et coll., 2004).

La pratique de l'utilisation du pö, très largement répandue entre 1930 et 1960, a été ensuite progressivement abandonnée, mais est restée toutefois active dans certaines régions jusqu'à la fin des années 1990. Un recensement des maisons recouvertes de cet enduit a été effectué en 1997 par les autorités sanitaires locales et une campagne de destruction de ces habitations et de reconstruction a été réalisée en 2004. Une étude récente confirme l'incidence élevée des mésothéliomes entre 1984 et 2002 dans certaines régions de la Nouvelle-Calédonie (Baumann et coll., 2007). Les auteurs n'observent pas d'association (au niveau de la commune) entre le nombre de mésothéliomes et le nombre d'habitations recouvertes de pö en 1997. Toutefois, les données sur la résidence actuelle ne renseignent pas sur l'exposition prévalant 20 ou

30 ans auparavant, qui est le paramètre pertinent dont on doit disposer, surtout pour le mésothéliome dont on connaît le long délai d'apparition. En revanche, une association significative entre le nombre de mésothéliomes et la présence d'amiante dans le sol (définie par la proximité de serpentinite d'après la carte géologique du territoire) est mise en évidence.

Dans l'ensemble, les données aujourd'hui disponibles montrent que, bien que la source majeure d'exposition soit maintenant éliminée, d'autres sources potentielles d'exposition existent (pistes, travaux ou activités agricoles sur des affleurements…). L'exposition environnementale à l'amiante reste donc une préoccupation pour la Nouvelle-Calédonie.

La législation française a prévu des dispositions réglementaires spécifiques, notamment pour les interventions de retrait de matériaux contenant de l'amiante, pour l'inventaire et le contrôle de l'état de conservation des matériaux contenant de l'amiante en place, ainsi que pour le circuit de gestion des déchets. Le non respect de ces dispositions peut entraîner des expositions incontrôlées de travailleurs ou de la population générale.

Professions et secteurs exposés

Les professions exposées à l'amiante ont substantiellement évolué au cours du temps, avec l'introduction massive de l'amiante dans le milieu industriel. Ainsi, dans les années 1960, les principales professions concernées se trouvaient dans le secteur de la production et de la transformation de l'amiante, alors qu'en 1980-1990, les professions les plus exposées étaient celles impliquant des interventions sur des matériaux contenant de l'amiante.

Une étude réalisée chez les hommes nouvellement retraités du Régime général de la sécurité sociale a permis de classer les secteurs d'activité dans lesquels les expositions à l'amiante étaient les plus fréquentes. Le premier secteur incriminé était celui de la production de machine, d'engins et de matériel (16,8 %), suivi du secteur du bâtiment et des travaux publics (16,3 %) ; viennent ensuite les secteurs des services à la collectivité et aux particuliers (11,8 %), du commerce de gros ou de détail, de la restauration, de la métallurgie… (Imbernon et coll., 2004).

Globalement, deux études menées indépendamment ont estimé qu'un quart des hommes actuellement retraités avaient été exposés au moins une fois à l'amiante au cours de leur carrière professionnelle (Iwatsubo et coll., 1998 ; Imbernon et coll., 1999 ; Goldberg et coll., 2000).

Plus récemment, une étude cas-témoins a été réalisée au sein du Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM). L'ensemble de la carrière professionnelle a été reconstitué pour chaque cas et témoin. L'évaluation des expositions professionnelles et extraprofessionnelles à l'amiante (ainsi qu'à

d'autres substances) a été menée par un groupe d'experts multidisciplinaires. Ainsi, l'évaluation finale comporte pour chaque individu la nature de l'exposition retrouvée (professionnelle et/ou extra-professionnelle), sa probabilité, son intensité, sa fréquence et sa durée. Pour chaque profession et secteur d'activité, un *odds-ratio* (OR) et son intervalle de confiance à 95 % ont été calculés par comparaison des sujets (cas et témoins) ayant exercé au moins un emploi dans la profession ou le secteur considéré, aux sujets qui n'y ont jamais exercé. Les résultats préliminaires sont présentés dans les tableaux et figures suivants (tableau 14.I ; figures 14.1 et 14.2 ; Rolland et coll., 2005).

Tableau 14.I : Exposition professionnelle à l'amiante et risque de mésothéliome pleural chez les hommes et chez les femmes

Caractéristique de l'exposition	Cas		Témoins		OR[a]	IC[b] 95 %
	n	%	n	%		
Hommes (375 cas et 628 témoins)						
Probabilité d'exposition la plus élevée						
Non exposé	31	8,3	280	44,6	1,0	
Possible	48	12,8	108	17,2	4,0	2,4-6,7
Certaine	296	78,9	240	38,2	12,1	7,9-18,4
Âge au moment de la 1re exposition (années)[c]						
Non exposé	31	8,3	280	44,6	1,0	
≤ 17	160	42,7	111	17,7	14,5	9,2-23,0
> 17-23	103	27,5	111	17,7	8,8	5,5-14,0
> 23	81	21,5	126	20,0	5,8	3,6-9,4
Nombre d'années depuis la 1re exposition (temps de latence)[3]						
Non exposé	31	8,3	280	44,6	1,0	
≤ 43	104	27,7	132	21,0	7,3	4,5-11,8
> 43-53	131	34,9	122	19,4	10,5	6,7-16,6
> 53	109	29,1	94	15,0	10,6	6,5-17,5
Durée cumulée d'exposition (années)[c]						
Non exposé	31	8,3	280	44,6	1,0	
> 0-15	95	25,3	138	22,0	6,5	4,1-10,4
> 15-28	125	33,3	112	17,8	10,5	6,6-16,7
> 28	124	33,1	98	15,6	11,9	7,4-19,2
Dose cumulée d'exposition (f/ml-années)[d]						
Non exposé	31	8,3	280	44,6	1,0	
> 0-0,06	36	9,6	131	20,9	2,6	1,5-4,5
> 0,06-0,63	67	17,9	112	17,8	5,6	3,4-9,1
> 0,63-6,10	105	28,0	68	10,8	15,1	9,2-24,8
> 6,10	136	36,2	37	5,9	39,6	23,1-68,1
Femmes (93 cas et 110 témoins)						
Probabilité d'exposition la plus élevée						
Non exposé	53	57,0	100	90,9	1,0	
Possible	23	24,7	6	5,5	7,3	2,7-20,1
Certaine	17	18,3	4	3,6	8,4	2,6-27,7

[a] *Odds-ratio* ; [b] Intervalle de confiance ; [c] Classes définies par les quantiles 33 % et 66 % de la distribution des sujets exposés ; [d] Classes définies par les quartiles de la distribution des sujets exposés ; f/ml : fibres /ml d'air

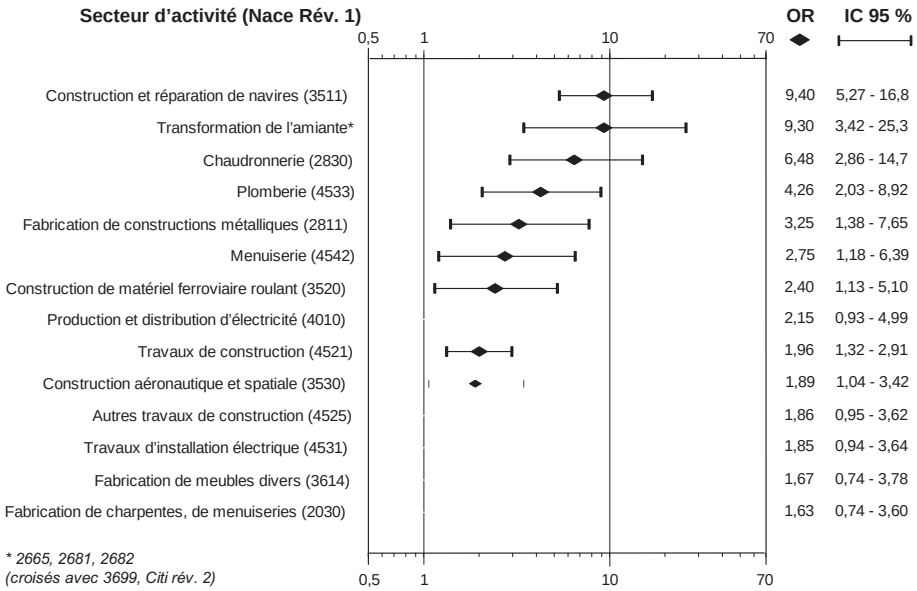


Figure 14.1 : Risque de mésothéliome par secteur d'activité chez les hommes (375 cas et 628 témoins ; nomenclature Nace Rév. 1) (d'après Rolland et coll., 2005)

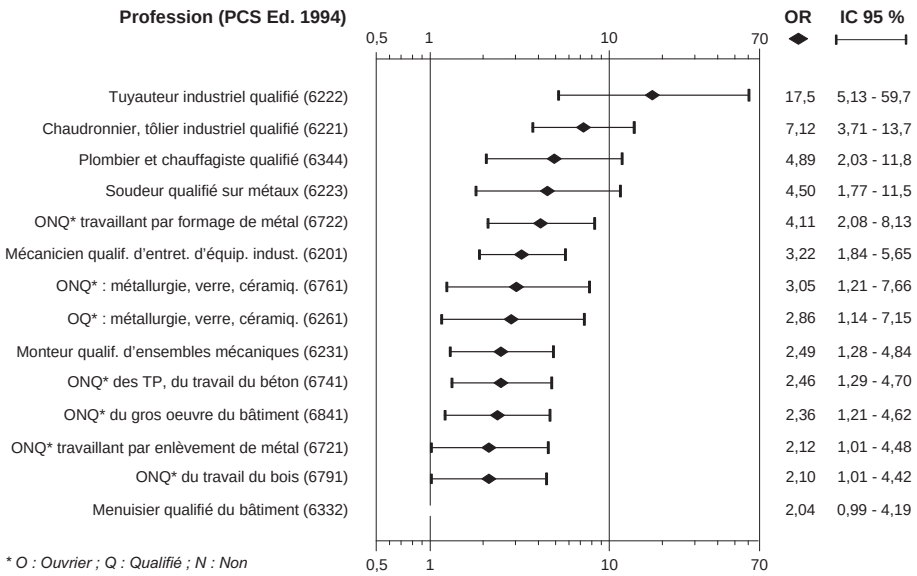


Figure 14.2 : Risque de mésothéliome par profession chez les hommes (375 cas et 628 témoins ; nomenclature PCS Ed. 1994) (d'après Rolland et coll., 2005)

Le tableau 14.I montre que le risque (évalué par l'OR) chez les hommes décroît avec l'âge au moment de la première exposition. En revanche, il augmente avec la probabilité d'exposition la plus élevée rencontrée au cours de la carrière, le nombre d'années depuis la première exposition (temps de latence), la durée cumulée d'exposition et la dose cumulée d'exposition. Chez les femmes, le risque augmente significativement avec la probabilité d'exposition la plus élevée rencontrée au cours de la carrière professionnelle. Les OR ainsi estimés ont permis de calculer la part des mésothéliomes attribuable à une exposition professionnelle à l'amiante. Elle est estimée à 83,2 % (IC 95 % [76,6-89,6]) chez les hommes et à 38,3 % (IC 95 % [26,6-50,0]) chez les femmes.

Concernant les secteurs, les risques les plus élevés sont retrouvés dans la construction et la réparation navale, la transformation et la fabrication de produits contenant de l'amiante, et la fabrication d'éléments de construction en métal (ponts, cuves, canalisations, échafaudages, escaliers…) (figure 14.1). S'agissant des professions, les métiers les plus à risque sont les plombiers-tuyauteurs, les tôliers-chaudronniers ou encore les soudeurs-oxycoupeurs (figure 14.2).

Interactions gènes-environnement

Plusieurs observations ayant montré une fréquence élevée de mésothéliomes dans certaines familles, l'hypothèse d'une susceptibilité génétique a été formulée. Les cas affectés avaient des relations familiales à différents degrés (parents/enfant, sœur/frère, sœurs, frères). Il faut souligner que, dans ces familles, au moins l'un des sujets avait été exposé à l'amiante, suggérant une contamination environnementale des autres parents, et certains auteurs ont proposé que des interactions « gènes/facteurs environnementaux » pouvaient jouer un large rôle dans la genèse du mésothéliome (Huncharek, 2002). Récemment, Ascoli et coll. (2007) ont analysé les mésothéliomes détectés chez des individus consanguins, à partir de 3 registres de mésothéliome en Italie. Sur 1 954 cas, 11 clusters familiaux de 2 cas ont été répertoriés ; pour tous les cas, il y avait mention d'une exposition à l'amiante. Dans ce travail, ont également été revues des données de la littérature portant sur 33 publications rapportant 51 clusters (120 cas). Les auteurs concluent que les données ne permettent pas la mise en évidence de l'influence d'une composante génétique, et considèrent que l'existence de ces clusters familiaux reflète les effets d'une exposition à l'amiante.

Des études de polymorphisme génétique ont porté sur des gènes impliqués dans les processus de détoxication et de réparation de l'ADN. Ces gènes ont pour effet de moduler les lésions faites à l'ADN par des substances génotoxiques, et sont susceptibles de modifier l'étendue des dommages au génome qui

sont produits par ces substances. Deux études, en Finlande et en Italie, ont abordé l'analyse de gènes impliqués dans les systèmes de détoxication : *GSTM1*, *NAT2*, *mEH* (*microsomal Epoxyde Hydrolase*) et *EPHX*, dans des mésothéliomes associés à une exposition à l'amiante (Hirvonen et coll., 1995 ; Neri et coll., 2005 et 2006). Des résultats discordants ont été observés, ce qui rend peu crédible l'hypothèse d'un lien avec ces facteurs.

Quelques travaux ont récemment porté sur des études de polymorphisme génétique de gènes de réparation de l'ADN. Dans une étude cas-témoins réalisée sur une population italienne (81 patients et 110 témoins ; exposition à l'amiante évaluée par questionnaire), les analyses de SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) ont porté sur 4 gènes : *XRCC1* (*XRCC1*-R399Q, *XRCC1*-R194W), *XRCC3* (*XRCC3*-T241M, *XRCC3*-IVS6-14), *XPD* (*XPD*-K751Q, *XPD*-D312N) et *OGG1* (*OGG1*-S326C) (Dianzani et coll., 2006). Ces variants étaient choisis en raison de leur association possible avec certains types de cancers et/ou des pathologies résultant de déficits en réparation de l'ADN. Les résultats ont montré une association entre le variant *XRCC1*-399Q et le mésothéliome, chez les sujets exposés à l'amiante, ainsi qu'une augmentation du risque en fonction du nombre d'allèles Q (homozygotes Q/Q + hétérozygotes R/Q *versus* homozygotes R/R). Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, sachant que la cancérogenèse est un processus complexe, multi-étapes, mettant en jeu des altérations de plusieurs gènes. La mise en évidence d'un génotype associé à un plus fort risque de cancer ne signifie pas que le polymorphisme considéré est un facteur causal, mais seulement un facteur augmentant le risque.

Par ailleurs, d'autres travaux ont porté sur les anomalies génétiques dans les mésothéliomes « familiaux », afin de rechercher des profils particuliers d'altération génétique dans les familles. Des études caryotypiques ont montré des anomalies cytogénétiques récurrentes dans certaines familles où des cas de mésothéliome avaient été observés. Ascoli et coll. (2001) ont effectué des études par hybridation génomique comparative (CGH) sur des échantillons tumoraux de cas familiaux présentant un mésothéliome pleural. Des pertes chromosomiques localisées en 1p, 6q, 9p, 13q et 14q ont été mises en évidence, mais ces altérations sont également retrouvées dans les mésothéliomes sporadiques. Une perte de matériel génétique en 9p a été l'unique altération mise en évidence par Musti et coll. (2002) chez 2 sœurs parmi 3 sœurs atteintes de mésothéliome, exposées par parenté à l'amiante (père travaillant dans une usine d'amiante), suggérant que plusieurs gènes suppresseurs de tumeur pourraient être présents sur ce locus.

Des mutations du gène *NF2* sont décrites dans le mésothéliome. Un cas de mésothéliome a été rapporté chez un sujet jeune, exposé à l'amiante, présentant une mutation constitutionnelle du gène *NF2*, suggérant que la mutation pourrait favoriser la survenue de cette tumeur chez les sujets exposés (Baser et coll., 2002). Toutefois, le mésothéliome n'est pas une pathologie

associée à la neurofibromatose de type 2. Ce gène joue probablement un rôle important dans le mécanisme de transformation néoplasique des cellules mésothéliales par les fibres minérales car les souris hémizygotes *Nf2* présentent une susceptibilité accrue au mésothéliome induit par l'amiante (Fleury-Feith et coll., 2003). Des hypothèses sur l'existence d'une susceptibilité génétique ont été formulées pour les mésothéliomes dûs à l'exposition aux fibres d'érionite. En effet, dans des études réalisées récemment en Turquie, des fréquences très élevées de cette tumeur étaient retrouvées dans certains villages et ont été attribuées à un facteur génétique. Une analyse de 528 personnes dans ces villages a suggéré une transmission selon un mode autosomique dominant (Roushdy-Hammady et coll., 2001 ; Dogan et coll., 2006). Ces conclusions font toutefois l'objet de réserves, nécessitant des études plus précises pour évaluer le rôle de facteurs de risque génétiques (Saracci et Simonato, 2001 ; Ugolini et coll., 2008). Toutefois, dans leur ensemble, ces études ne mettent pas en évidence le rôle d'un facteur génétique majeur conduisant au développement de mésothéliome.

En conclusion, outre l'amiante en milieu professionnel, d'autres fibres minérales (érionite, fluoro-édénite) ont été associées, chez l'Homme, à un excès de mésothéliomes, dans des conditions d'expositions environnementales. Des anomalies cytogénétiques récurrentes ont été observées dans certaines familles, mais les altérations sont également retrouvées dans les mésothéliomes sporadiques. Des études de polymorphisme génétique ont porté sur des gènes impliqués dans les processus de détoxication et de réparation de l'ADN. Dans leur ensemble, les différents travaux ne mettent pas en évidence le rôle d'un facteur génétique majeur conduisant au développement de mésothéliome.

Bibliographie

ASCOLI V, AALTO Y, CARNOVALE-SCALZO C, NARDI F, FALZETTI D, et coll. DNA copy number changes in familial malignant mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 2001, **127** : 80-82

ASCOLI V, CAVONE D, MERLER E, BARBIERI PG, ROMEO L et coll. Mesothelioma in blood related subjects: report of 11 clusters among 1954 Italy cases and review of the literature. *Am J Ind Med* 2007, **50** : 357-369

BASER ME, DE RIENZO A, ALTOMARE D, BALSARA BR, HEDRICK NM, et coll. Neurofibromatosis 2 and malignant mesothelioma. *Neurology* 2002, **59** : 290-291

BAUMANN F, ROUGIER Y, AMBROSI JP, ROBINEAU BP. Pleural mesothelioma in New Caledonia: an acute environmental concern. *Cancer Detect Prev* 2007, **31** : 70-76

BIGGERI A, PASETTO R, BELLI S, BRUNO C, DI MARIA G, et coll. Mortality from chronic obstructive pulmonary disease and pleural mesothelioma in an area contaminated by natural fiber (fluoro-edenite). *Scand J Work Environ Health* 2004, **30** : 249-252

CARDILE V, RENIS M, SCIFO C, LOMBARDO L, GULINO R, et coll. Behaviour of the new asbestos amphibole fluor-edenite in different lung cell systems. *Int J Biochem Cell Biol* 2004, **36** : 849-860

COMBA P, GIANFAGNA A, PAOLETTI L. Pleural mesothelioma cases in Biancavilla are related to a new fluoro-edenite fibrous amphibole. *Arch Environ Health* 2003, **58** : 229-232

COWIE HA, WILD P, BECK J, AUBURTIN G, PIEKARSKI C, et coll. An epidemiological study of the respiratory health of workers in the European refractory ceramic fibre industry. *Occup Environ Med* 2001, **58** : 800-810

DIANZANI I, GIBELLO L, BIAVA A, GIORDANO M, BERTOLOTTI M, et coll. Polymorphisms in DNA repair genes as risk factors for asbestos-related malignant mesothelioma in a general population study. *Mutat Res* 2006, **599** : 124-134

DOGAN AU, BARIS YI, DOGAN M, EMRI S, STEELE I, et coll. Genetic predisposition to fiber carcinogenesis causes a mesothelioma epidemic in Turkey. *Cancer Res* 2006, **66** : 5063-5068

FLEURY-FEITH J, LECOMTE C, RENIER A, MATRAT M, KHEUANG L, et coll. Hemizygosity of Nf2 is associated with increased susceptibility to asbestos-induced peritoneal tumours. *Oncogene* 2003, **22** : 3799-3805

GOLDBERG P, GOLDBERG M, MARNE MJ, HIRSCH A, TREDANIEL J. Incidence of pleural mesothelioma in New-Caledonia - A 10-Year Survey (1978-1987). *Arch Environ Hlth* 1991, **46** : 306-309

GOLDBERG P, LUCE D, BILLON-GALLAND MA, QUENEL P, SALOMON-NEKIRIAI C, et coll. Potential role of environmental and domestic exposure to tremolite in pleural cancer in New-Caledonia. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995, **43** : 444-450

GOLDBERG M, BANAEI A, GOLDBERG S, AUVERT B, LUCE D, GUÉGUEN A. Past occupational exposure to asbestos among men in France. *Scand J Work Environ Health* 2000, **26** : 52-61

HANSEN J, DE KLERK NH, MUSK AW, HOBBS MS. Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma: exposure-response relationships. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157** : 69-75

HIRVONEN A, PELIN K, TAMMILEHTO L, KARJALAINEN A, MATTSON K, et coll. Inherited GSTM1 and NAT2 defects as concurrent risk modifiers in asbestos-related human malignant mesothelioma. *Cancer Res* 1995, **55** : 2981-2983

HUNCHAREK M. Non-asbestos related diffuse malignant mesothelioma. *Tumori* 2002, **88** : 1-9

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Man-made mineral fibres. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2002, vol. 81 : 1-48

IMBERNON E, BONENFANT S, GOLDBERG M, SPYCKERELLE Y, STEINMETZ J, et coll. Estimation de la prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante dans la population française des retraités récents (1994 - 1996) du Régime Général de Sécurité Sociale. *BEH* 1999, **50** : 209-211

IMBERNON E, GOLDBERG M, SPYCKERELLE Y, STEINMETZ J, BONENFANT S, FOURNIER B. Utilisation d'une matrice emplois-exposition pour l'identification des retraités ayant été exposés à l'amiante au cours de leur vie professionnelle : résultats et évaluation du projet ESPACES. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2004, **52** : 7-17

INSERM. Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante. Rapport établi à la demande de la Direction Générale de la Santé et de la Direction des Relations du Travail. Collection Expertises Collectives, 1999 : 432p

IWATSUBO Y, PAIRON JC, BOUTIN C, MENARD O, MASSIN N, et coll. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998, **11** : 1416-1426

LIN RT, TAKAHASHI K, KARJALAINEN A, HOSHUYAMA T, WILSON D, et coll. Ecological association between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: an international analysis. *Lancet* 2007, **369** : 844-849

LOCKEY JE, LEMSTERS G, RICE C, HANSEN K, LEVIN L, et coll. Refractory ceramic fiber exposure and pleural plaques. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **154** : 1405-1410

LOCKEY JE, LEMASTERS GK, LEVIN L, RICE C, YIIN J, et coll. A longitudinal study of chest radiographic changes of workers in the refractory ceramic fiber industry. *Chest* 2002, **121** : 2044-2051

LUCE D, BILLON-GALLAND MA, BUGEL I, GOLDBERG P, SALOMON C, et coll. Assessment of environmental and domestic exposure to tremolite in New Caledonia. *Arch Environ Health* 2004, **59** : 91-100

LUCE D, BROCHARD P, QUENEL P, SALOMON-NEKIRIAI C, GOLDBERG P, et coll. Malignant pleural mesothelioma associated with exposure to tremolite. *Lancet* 1994, **344** : 1777

LUCE D, BUGEL I, GOLDBERG P, GOLDBERG M, SALOMON C, et coll. Environmental exposure to tremolite and respiratory cancer in New Caledonia: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2000, **151 :** 259-265

MARCHEVSKY AM, HARBER P, CRAWFORD L, WICK MR. Mesothelioma in patients with nonoccupational asbestos exposure. An evidence-based approach to causation assessment. *Ann Diagn Pathol* 2006, **10** : 241-250

MAULE MM, MAGNANI C, DALMASSO P, MIRABELLI D, MERLETTI F, et coll. Modeling mesothelioma risk associated with environmental asbestos exposure. *Environ Health Perspect* 2007, **115** : 1066-1071

MUSTI M, CAVONE D, AALTO Y, SCATTONE A, SERIO G, et coll. A cluster of familial malignant mesothelioma with del(9p) as the sole chromosomal anomaly. *Cancer Genet Cytogenet* 2002, **138** : 73-76

NERI M, FILIBERTI R, TAIOLI E, GARTE S, PARACCHINI V, et coll. Pleural malignant mesothelioma, genetic susceptibility and asbestos exposure. *Mutat Res* 2005, **592** : 36-44

NERI M, TAIOLI E, FILIBERTI R, PAOLO IVALDI G, ALDO CANESSA P, et coll. Metabolic genotypes as modulators of asbestos-related pleural malignant mesothelioma risk: a

comparison of Finnish and Italian populations. *Int J Hyg Environ Health* 2006, **209** : 393-398

ORENSTEIN MR, SCHENKER MB. Environmental asbestos exposure and mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2000, **6** : 371-377

OSMAN E, HASAN B, MERAL U, ERCAN A, MEHMET T, et coll. Recent discovery of an old disease: malignant pleural mesothelioma in a village in south-east Turkey. *Respirology* 2007, **12** : 448-451

ROLLAND P, GRAMOND C, BERRON H, DUCAMP S, IMBERNON E, GOLDBERG M, BROCHARD P. Mésothéliome pleural : professions et secteurs d'activité à risque chez les hommes. Saint Maurice, Institut de veille sanitaire, 2005

ROUSHDY-HAMMADY I, SIEGEL J, EMRI S, TESTA JR, CARBONE M. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Res Let* 2001, **357** : 444-445

SARACCI R, SIMONATO L. Familial malignant mesothelioma. *Lancet* 2001, **358** : 1813-1814

SENYIGIT A, DALGIC A, KAVAK O, TANRIKULU AC. Determination of environmental exposure to asbestos (tremolite) and mesothelioma risks in the southeastern region of Turkey. *Arch Envir Health* 2004, **59** : 658-662

UGOLINI D, NERI M, CEPPI M, CESARIO A, DIANZANI I, et coll. Genetic susceptibility to malignant mesothelioma and exposure to asbestos: The influence of the familial factor. *Mutat Res* 2008, **658** : 162-171

15

Facteurs de risques débattus

Plusieurs facteurs de risque dans la survenue du mésothéliome font l'objet d'étude dans la littérature. Une origine infectieuse du mésothéliome a été proposée, il y a une dizaine d'années, en relation avec une exposition au virus simien SV40. Les radiations ionisantes ont été évoquées ainsi que certains agents chimiques, seuls ou en association avec l'amiante.

Détection du virus SV40

L'hypothèse d'une origine infectieuse du mésothéliome humain remonte au milieu des années 1990, avec la mise en évidence de séquences ADN compatibles avec celles codant pour l'antigène T du virus SV40 (Tag), dans 29/48 cas, ainsi que la présence d'anticorps sériques dirigés contre la protéine Tag, dans des mésothéliomes (Carbone et coll., 1994). Dans ce travail, les séquences ADN n'étaient pas retrouvées chez des sujets témoins (2 cas de tumeurs bénignes de la plèvre), suggérant que la plèvre pourrait être une cible privilégiée de ce virus. Cependant, tous les patients présentant un mésothéliome, pour lesquels les données d'exposition étaient connues, avaient été exposés à l'amiante. Ces auteurs avaient antérieurement observé que l'instillation intratrachéale et l'inoculation intrapleurale de virus SV40, chez des hamsters, produisaient un taux élevé de mésothéliomes, confirmant le rôle oncogène du virus démontré préalablement, chez le hamster nouveau-né, par l'induction de tumeurs cérébrales consécutives à une inoculation intracérébrale (Cicala et coll., 1993 ; Diamandopoulos et McLane, 1975).

Le virus SV40 est un polyomavirus simien. Les hôtes naturels reconnus de ce virus sont des espèces de singe Macaque d'Asie, plus particulièrement le singe rhesus macaque (*Maccacca mulatta*) (Vilchez et Butel, 2004). SV40 est un virus à ADN double brin ; certaines protéines codées par les gènes viraux (Tag et tag) sont susceptibles d'interagir avec des protéines cellulaires codées par des gènes suppresseurs de tumeurs ou régulant la prolifération cellulaire.

L'origine proposée de la présence d'éléments relatifs au virus SV40 chez l'Homme est l'utilisation de vaccins contre la poliomyélite, contaminés lors de la préparation utilisant des cellules de rein de singe. L'hypothèse d'une

contamination possible de vaccins par ce virus avait été formulée par Sweet et Hilleman dès 1960 (Stratton et coll., 2002). Le rôle de ce vaccin dans la survenue de cancers autres que le mésothéliome (comme des tumeurs cérébrales et des ostéosarcomes chez l'enfant) a été suggéré antérieurement par différents auteurs (Bergsagel et coll., 1992 ; Carbone et coll., 1997 ; Vilchez et coll., 2002). Jusqu'ici, il était considéré que la contamination pouvait être consécutive à l'utilisation d'un vaccin antipoliomyélitique employé entre les années 1955 et 1963. Cependant, plus récemment, Cutrone et coll. (2005) ont étudié des lots préparés dans différents pays après 1961 et ont détecté une contamination de certains lots produits jusqu'à environ 1978. Suite à la publication de Carbone et coll. (1994), de nombreux laboratoires ont recherché la présence de ces séquences dans les mésothéliomes (tumeurs primaires et cultures cellulaires). Les résultats ont montré une discordance entre les différentes études, certains auteurs ne détectant pas de séquences virales dans les échantillons de mésothéliomes. Plusieurs raisons ont été évoquées pour expliquer ces divergences, essentiellement de nature méthodologique et géographique. La méthodologie mise en œuvre pour rechercher la présence de SV40 dans les tumeurs a été le plus souvent la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) ; les conditions expérimentales utilisées dans les différentes contributions n'étant pas toujours équivalentes. Deux études multicentriques ont été programmées afin de définir les paramètres susceptibles d'introduire des divergences entre les résultats. Une étude a conclu que des séquences ADN de SV40 étaient fréquemment présentes et exprimées dans les mésothéliomes, aux États-Unis (Testa et coll., 1998) ; une autre étude a mis en évidence qu'aucun des échantillons de mésothéliome testés par différents laboratoires internationaux ne montrait des résultats reproductibles pour la détection de séquences ADN de SV40 (Strickler et coll., 2001). Plusieurs hypothèses sur les problèmes techniques pouvant être à l'origine de ces divergences ont été formulées : qualité des anticorps, nature des amorces et des sondes utilisées pour l'amplification et la détection des séquences virales, contamination par des plasmides de laboratoire (Pilatte et coll., 2000 ; Hubner et Van Mark, 2002 ; Lopez-Rios et coll., 2004). Toutefois, il n'y a pas actuellement de consensus pour valider l'hypothèse de la contamination de laboratoire (Butel et Lednicky, 1999 ; O'Neill et coll., 2003).

Une autre hypothèse, non exclusive, a été parallèlement formulée : les différences entre la présence et l'absence de séquences virales SV40 pourraient être associées à une différence géographique de dissémination du virus, car le vaccin mis en cause n'avait pas été utilisé dans tous les pays. Pour résumer, les données de la littérature ont montré une positivité de la détection de SV40 dans les mésothéliomes dans différents pays d'Europe : en France, Grande-Bretagne, Italie mais pas en Finlande. En Belgique, un nouvel examen de cas positifs a conclu à une absence de positivité (Hubner et Van Marck, 2002). Outre aux États-Unis, une positivité pour SV40 a été détectée en Australie, en Égypte et en Inde mais pas en Turquie (Emri et coll., 2000 ;

De Rienzo et coll., 2002 ; Zekri et coll., 2007). S'il est clair que le vaccin a été largement employé aux États-Unis, pour la vaccination d'enfants (administration estimée à 98 millions d'individus), mais aussi de recrues de l'armée américaine, l'utilisation de vaccin contaminé dans les autres pays est plus difficile à définir. Plus récemment, une étude a été réalisée en Suisse. Dans le plasma, les analyses ont été effectuées par PCR quantitative de l'ADN, en éliminant les sources de contamination pouvant relever de l'utilisation de plasmides de laboratoire, ainsi que dans les tissus, par immunohistochimie (IHC) de « *tissue microarrays* ». Les auteurs ont détecté une faible positivité : dans 4/78 cas (PCR) et 16/341 (IHC) (Ziegler et coll., 2007).

La mise en cause de vaccins contaminés comme seule source potentielle d'infection par le SV40 est discutée, suite à la constatation que certaines tumeurs, positives pour le SV40, se sont développées chez des enfants trop jeunes pour avoir été exposés par vaccination. La possibilité d'une contamination horizontale de la population a été abordée par plusieurs auteurs. Le virus a été retrouvé dans les urines d'animaux infectés. Parmi les populations de singes, il semble se disséminer facilement en raison de l'immunodéficience de ces animaux (Vilchez et Butel, 2004) ; toutefois, une transmission verticale ou périnatale semble exclue (Minor et coll., 2003). Chez l'Homme, la présence d'anticorps dirigés spécifiquement contre des protéines de SV40 a été rapportée (Butel et coll., 2003 ; Engels et coll., 2004 ; Rollison et coll., 2004 et 2005 ; Shah et coll., 2004). Le taux de prévalence sérique d'anticorps dirigés contre les protéines virales dans la population générale, aux États-Unis et dans d'autres pays, se situe entre 2 et 20 %, mais n'apparaît pas associé à un excès de cancers (Engels et coll., 2004 ; Rollison et coll., 2004 ; Shah et coll., 2004).

Un autre facteur susceptible d'introduire des différences entre les résultats obtenus par différentes équipes est l'existence de deux autres virus humains de la famille des polyomavirus, universellement distribués, le JC virus (JCV, *John Cunningham Virus*) et le BK virus (BKV). Ces virus présentent une homologie nucléotidique de l'ordre de 72 % entre eux et de 70 % avec le virus simien SV40, ce qui peut interférer avec l'identification de SV40. Les virus JCV et BKV infectent l'Homme précocement ; ce sont des virus ubiquitaires dans la population humaine et plus de 80 % des adultes sont séropositifs (McNees et coll., 2005). On considère actuellement que le JCV et le BKV peuvent être impliqués dans le développement de processus de cancérogenèse. Une question critique pour déterminer si le SV40 peut être un facteur causal du cancer est celle de savoir si la présence du virus dans les tumeurs est essentielle pour faire jouer à ce virus un rôle dans le processus cancérogène. En effet, la non-détection du virus dans la tumeur n'exclut pas que celui-ci ait exercé une action dans les étapes initiatrices précoces ; cette action pourrait se répéter via l'acquisition de modifications par les cellules au cours de leur transformation. Par ailleurs, il est important de connaître l'origine des virus présents dans les tumeurs.

Une étude récente en Norvège, de type cas-témoins, à partir d'une collection biologique de sérums établie depuis 1972 (*Janus Serum bank*), a porté sur la recherche d'anticorps dirigés contre les protéines virales (Kjærheim et coll., 2006). Grâce au lien possible avec le registre national de cancer norvégien, les auteurs de l'étude ont identifié, parmi les 600 000 sérums provenant de 300 000 sujets sains, les sérums de sujets ayant développé un mésothéliome et les ont comparé à des sujets n'ayant pas développé de cancer. Parmi les 82 cas de mésothéliome, seuls 49 ont pu faire l'objet d'une vérification histologique et ont été gardés dans cette étude. Pour chaque cas, 3 témoins appariés sur l'âge, le sexe, la période de recueil du sérum et la région ont été sélectionnés. Les sérums ont été testés pour la recherche d'anticorps dirigés contre 2 protéines des virus SV40, BKV et JCV : VP1 (protéine de capside) et Tag. De plus, pour les sérums montrant la présence d'anticorps contre le SV40, l'activité neutralisante envers le SV40 a été déterminée après préadsorption sur BKV et JCV, afin de déterminer si cette réactivité n'était pas due à une réaction croisée. Aucune association significative n'a pu être mise en évidence entre la présence spécifique de SV40 et la survenue de mésothéliome (OR = 1,5 ; [0,6-3,7]). Cependant, cette association (non significative) était renforcée lorsque les auteurs considéraient seulement les titres élevés de SV40 (OR = 2,0 ; [0,6-7,0]). Toutefois, aucune activité neutralisante de ces sérums n'était détectée après préadsorption, résultat démontrant une réaction croisée des anticorps humains. Les auteurs ont donc conclu à une absence d'association significative entre le SV40 et la survenue de mésothéliome.

Lors de la dernière réunion de l'IMIG (*International Mesothelioma Interest Group*), en octobre 2006, un débat a confronté les différentes vues, contestant (hypothèse d'une fausse positivité provenant de contaminations), ou défendant un rôle de SV40 dans la pathogenèse du mésothéliome, en raison de l'existence de cas présentant une vraie positivité (Carbone et coll., 2007). Bien qu'aucun consensus ne se soit dégagé de ces opinions, on peut toutefois considérer que l'exposition à un agent ayant montré expérimentalement la production de la pathologie considérée est un facteur à prendre en considération pour définir un rôle possible de cet agent.

Données épidémiologiques concernant le virus SV40

Plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées à l'association entre le mésothéliome et une exposition au virus SV40 via la vaccination contre la polio, dans les années 1950 (par un vaccin contaminé). Il s'agit de 3 études de cohorte publiées respectivement en 2001 (Carroll-Pankhurst et coll., 2001), 2003 (Engels et coll., 2003) et 2004 (Rollinson et coll., 2004).

L'étude de Carroll-Pankhurst et coll. (2001) est une cohorte rétrospective de 1 073 sujets vaccinés contre la poliomyélite à la naissance (à l'âge de

1-3 jours) en 1960 ou 1962. Les auteurs ont recherché les causes de décès de cette cohorte entre 1969-1996, à partir du registre national des décès établi en 1979. Les auteurs savent par ailleurs que 15 enfants étaient décédés avant 1979 (qui ne sont donc pas inclus dans l'analyse). Au total, 44 décès ont été identifiés : 4 cancers et 40 non cancers. Parmi les 4 cancers, il s'agissait de 2 cancers des testicules, 1 leucémie et 1 « autre cancer ». Aucun mésothéliome n'a été observé.

Engels et coll. (2003) ont réalisé au Danemark l'étude des causes de mortalité de différentes cohortes de naissance, vaccinées avec des virus contaminés ou non selon la cohorte. La mortalité est observée entre 1943-1997. Les trois cohortes sont les suivantes : 1946-1952 (exposés dans l'enfance) ; 1955-1961 (exposés bébé) et 1964-1970 (non exposés). Dans la cohorte la plus ancienne, 47 mésothéliomes sont observés, 6 dans la cohorte 1955-1961 et 4 dans la cohorte 1964-1970. Le RR (risque relatif) de mésothéliome est de 1,23 [0,4-4,0] pour la cohorte 1946-1952 et 0,48 [0,1-1,8] pour la cohorte 1955-1961.

Une étude cas-témoins au sein d'une cohorte de vétérans américains a été réalisée par Rollison et coll. (2004). L'armée américaine a en effet vacciné tous les soldats contre un adénovirus (type 4 et 7), dont tous les vaccins étaient contaminés par le SV40. Les cas et les témoins ont été restreints aux hommes entrés dans l'armée américaine entre janvier 1959 et décembre 1961 à l'âge de 17-30 ans, traités pour cancer dans le cadre du système médical pour les vétérans de l'armée américaine. Les cas étaient atteints de mésothéliome, tumeur cérébrale, ou lymphome non Hodgkinien. Par ailleurs, les tumeurs devaient avoir une date de diagnostic entre 10-35 ans après l'entrée dans l'armée. L'exposition au vaccin contaminé a été donnée en fonction de la date d'entrée des sujets dans l'armée par liaison avec les registres de données de disposition des vaccins. Au total, 10 mésothéliomes ont été inclus. Le groupe témoin était constitué de cas de cancers du poumon (n = 107) et du côlon (n = 114). L'OR associé à la présence de SV40 après ajustement sur l'âge et l'ethnie était de 1,5 [0,4-5,9].

Ainsi, les 3 études épidémiologiques récentes ne trouvent pas d'association significative entre le mésothéliome et une vaccination contaminée par le SV40, par l'intermédiaire de vaccins (polio) ou autre (adénovirus), contrastant ainsi avec les résultats obtenus dans des études de type « moléculaire » où les auteurs ont recherché la présence de SV40 dans des blocs de cellules tumorales mésothéliales comparées à des cellules d'autres types de cancers.

Il faut cependant noter que les études épidémiologiques de cohorte telles que rapportées ci-dessus présentent un problème de puissance statistique. Compte tenu des effectifs et de la fréquence de la maladie, les cohortes mises en place n'avaient pas réellement la puissance pour investiguer la relation entre présence du virus et mésothéliome. Par ailleurs, leurs évaluations d'exposition reposent sur des croisements de dates entre les années de

naissance et l'historique des vaccinations dans les pays. Ces évaluations contiennent des erreurs, sans doute non différentielles, ce qui diminue également la puissance statistique des comparaisons réalisées.

Une étude italienne publiée en 2005 (Cristaudo et coll., 2005) a recherché la présence de SV40 dans 19 tumeurs mésothéliales et 18 tumeurs de la vessie urothéliales. Un questionnaire permettait par ailleurs d'évaluer notamment l'exposition antérieure à l'amiante. Le principal résultat de cette étude est une interaction entre l'exposition à l'amiante et la présence de SV40 dans la survenue de mésothéliome (amiante seul : OR = 3,6 [0,6-21] ; SV40 seul : OR = 0,4 [0,03-4] ; amiante + SV40 : OR = 12,6 [1,2-134]).

Les résultats de cette étude confirment une méta-analyse plus ancienne d'études ayant comparé la fréquence de la présence de SV40 dans les tumeurs mésothéliales avec des groupes témoins. Cette méta-analyse regroupait 15 études. Le méta-OR était de 16,9 [10-27]. Cette méta-analyse a cependant été critiquée, en particulier dans le choix des études sélectionnées (Magnani, 2005).

L'*Institute of Medicine* (IOM), en 2002, a réuni un comité pour évaluer l'hypothèse du rôle causal possible du SV40 dans les cancers. Les conclusions de ce rapport ont porté sur différents aspects (Stratton et coll., 2002). Les experts ont considéré :

- qu'il n'existait pas de preuve pour accepter ou rejeter l'existence d'un lien causal entre l'utilisation de vaccins contaminés par le SV40 et le cancer ;
- qu'il existe des données biologiques en faveur du potentiel transformant de ce virus ;
- que l'hypothèse selon laquelle, dans des conditions naturelles, une exposition au SV40 pourrait induire un cancer repose sur des arguments biologiques faibles ;
- que les preuves biologiques pour qu'une exposition au SV40 résultant de la vaccination contre la poliomyélite soit liée à l'infection par le SV40 sont également faibles.

Reconnaissant que la question soulevée par la contamination accidentelle de vaccins est un problème important au vu de la nature des conséquences nocives pour la santé, les experts de l'IOM ont fait des recommandations pour développer des recherches permettant de disposer de méthodes plus sensibles et plus spécifiques pour tester la présence de SV40.

On observe également que les études d'épidémiologie moléculaire réalisées dans des pays où l'on sait que les vaccins n'ont pas été contaminés par SV40 (Turquie, Finlande) n'ont pas trouvé de SV40 dans les tumeurs mésothéliales (Hirvonen et coll., 1999 ; Emri et coll., 2000).

En résumé, les études qui mettent en évidence une association entre la présence de SV40 et le mésothéliome sont des études d'épidémiologie moléculaire. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans les études épidémiologiques

classiques et l'épidémiologie moléculaire pourrait être plus fiable que l'épidémiologie classique. Chaque type d'étude présente des limites méthodologiques, en particulier de contamination par le SV40 au niveau des laboratoires ou de puissance statistique pour les études de cohorte. Des phénomènes de réactions croisées avec d'autres virus très répandus chez l'homme, le JCV et le BKV, sont également évoqués comme explication à la présence de SV40 dans certaines tumeurs.

Enfin, en utilisant une approche de type « écologique », Leithner et coll. (2006) n'ont pas montré d'association entre la prévalence de SV40 dans les tissus humains et la survenue de cancer de la plèvre. Dans ce travail, les auteurs ont répertorié les données de la littérature publiées entre 1969 et 2005, référencées dans *Medline*, qui portaient sur la détection de SV40 dans les tissus humains. En parallèle, ils ont collecté les informations sur les types de vaccins utilisés dans des pays européens et leur statut en contamination par le SV40. Les données ont été reliées aux taux de mortalité par cancer de la plèvre extraits de la base de données OMS, et à la consommation d'amiante publiée par *US Geological Survey* (2003) qui porte sur les consommations entre 1900 et 2000. À partir des informations disponibles pour 18 pays, une relation linéaire entre la mortalité par cancer de la plèvre, chez l'homme, et la consommation d'amiante *per capita*, 25 à 30 ans auparavant, a été observée. Cette relation n'était pas observée chez la femme. Pour 12 pays, une analyse statistique a pu être effectuée, comparant le taux de mortalité moyen par cancer de la plèvre dans les pays pour lesquels une positivité pour la présence de séquences d'ADN de SV40 a été observée à celle de pays pour lesquels ces séquences n'ont pas été trouvées. Les auteurs n'ont pas observé de différence significative, même après correction pour la consommation d'amiante ($p = 0{,}082$) (Leithner et coll., 2006).

Ces analyses écologiques constituent une approche *in silico* exploitant les données économiques, biologiques et épidémiologiques, qui permet une analyse globale tenant compte des localisations géographiques et sont un complément aux études individuelles. Elles s'inscrivent cependant dans un contexte épidémique d'incidence des mésothéliomes lié à l'utilisation d'amiante dans les différents pays du monde. Il n'est donc pas certain qu'une approche écologique puisse être en mesure de discerner une corrélation positive entre l'utilisation de vaccins contaminés entre les années 1950-1960 dans les différents pays et la mortalité par mésothéliome.

Radiations ionisantes

Plusieurs données de la littérature ont suggéré un rôle de l'exposition à des radiations ionisantes dans la survenue du mésothéliome. Il s'agit généralement de rapports de cas concernant des patients ayant été exposés pour des

raisons diagnostiques (injections de Thorotrast[12]) ou thérapeutiques (cancer du sein, maladie de Hodgkin) (Hofmann et coll., 1994 ; Cavazza et coll., 1996 ; Gross-Goupil et Ruffié, 1999 ; Van Kaick et coll., 1999). Ces cas sporadiques ne permettent pas d'établir ou d'exclure un lien entre l'exposition et la pathologie.

Quelques études ont été effectuées sur des populations. Le suivi à long terme de patients ayant reçu des injections de Thorotrast, des radiothérapies pour cancer du sein ou maladie de Hodgkin n'avait toutefois pas montré d'excès de mésothéliome, et des études cas-témoin en population générale n'avaient pas permis de mettre en évidence un excès d'antécédents de radiothérapie à visée thérapeutique (Iwatsubo et coll., 1998 ; Rolland et coll., 2003 ; Ron et coll., 2003). Toutefois, Andersson et coll. (1995) ont suggéré un lien entre injection de thorotrast et mésothéliome.

Des études plus récentes chez des sujets ayant été traités par irradiation pour lymphome non hodgkinien (LNH) ou lymphome hodgkinien (LH) ont conclu à une augmentation du risque de mésothéliome, comme cancer secondaire. Aux États-Unis, un suivi d'une cohorte de 77 876 patients diagnostiqués entre 1973 et 2001 pour LNH a montré un excès de mésothéliome chez les patients irradiés, comparativement aux patients non irradiés (Tward et coll., 2006). Dans une autre étude, à partir de données obtenues dans des registres de cancers d'Amérique du Nord et d'Europe, sur un total de 18 862 patients ayant survécu 5 ans à un LH, un excès de risque de développement de mésothéliome a été observé (Hodgson et coll., 2007). Des résultats allant dans le même sens viennent d'être rapportés par Teta et coll. (2007). Ces auteurs ont utilisé les données SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*), sur une période de 30 ans, pour identifier des patients ayant eu un LNH (101 001 cas) ou un LH (21 881 cas) et ayant eu également un diagnostic de mésothéliome. Parmi les patients ayant été irradiés, il y avait une augmentation statistiquement significative du risque de mésothéliome chez l'homme. Chez la femme, l'augmentation n'était pas statistiquement significative. Aucune augmentation du risque de mésothéliome n'était observée chez les patients n'ayant pas reçu d'irradiation. Dans une autre étude, les auteurs ont utilisé plusieurs registres internationaux pour identifier les seconds cancers, survenant après un diagnostic dans l'enfance (jusqu'à 14 ans), de LH ou de LNH, après un suivi moyen de 6,5 années portant sur 16 540 patients (Maule et coll., 2007). Les auteurs ne disposaient pas des données concernant le traitement. La liste des cancers secondaires

12. Produit de contraste opaque aux rayons X, à base de thorium 232, élément dont la radioactivité naturelle est très prolongée (période ou demi-vie de 4 x 1010 années). Le thorotrast a été utilisé en radiologie, entre 1920 et 1950 en Europe, en Amérique du Nord et au Japon, avant d'être écarté en raison de son danger potentiel.

ne relève pas d'excès de mésothéliome, ce qui peut être dû aux caractéristiques de l'étude (âge des patients, suivi, absence de données sur la thérapie).

On peut noter également qu'une augmentation du risque de développement de mésothéliome pleural a été établie pour des patients ayant été traités antérieurement pour cancer testiculaire (Travis et coll., 2005). Ce résultat a été obtenu à partir de l'analyse de données de registres de cancers d'Amérique du Nord et d'Europe.

Un travail récent, aux États-Unis, vient de déterminer l'association entre mésothéliome et radiothérapie post-chirurgicale, pour des patientes entrées dans 11 protocoles nationaux de thérapie adjuvante pour cancer du sein (Deutsch et coll., 2007). Parmi les 9 432 patientes soumis à une irradiation, 3 mésothéliomes étaient référencés, survenus dans le thorax ipsilatéral, après des délais de 25, 115 et 191 mois. Aucune exposition antérieure à l'amiante n'était connue pour ces patientes. Comparé au taux des données SEER pour les femmes américaines, de même âge et avec un suivi du même nombre d'années, le nombre observé de cas était significativement plus élevé que le nombre de cas attendus (0,8). Sur la base de ces études, on peut penser que certains cas de mésothéliomes pourraient être liés à une irradiation thérapeutique antérieure. Il n'est toutefois pas possible de connaître l'augmentation du risque, compte tenu du petit nombre de cas et de la nécessité qu'il y aurait de connaître l'exposition éventuelle à l'amiante avec davantage de précision.

De rares études ont été effectuées en expérimentation animale chez le rat ; l'exposition au radon (^{222}Ra) a mis en évidence un excès de tumeurs chez les animaux exposés au radon et à l'amiante (chrysotile, crocidolite ou amosite) par rapport à ceux uniquement exposés au radon (Bignon et coll., 1983). Dans une autre étude, une augmentation, cependant non significative, de la fréquence de mésothéliomes a été observée chez des rats exposés aux fibres de chrysotile puis à des rayons X, par rapport aux animaux exposés seulement aux fibres (Warren et coll., 1981).

Agents chimiques : bromates, nitroso-urées, nitrosamines

Chez l'homme, il n'a pas été trouvé de lien entre la survenue de mésothéliome et l'exposition à des agents chimiques. Toutefois, chez l'animal, des mésothéliomes ont pu être observés après exposition à des composés organiques ou à des dérivés métalliques.

L'ingestion de bromate de potassium ($KBrO_3$) par voie orale, *via* l'eau de boisson, a eu pour conséquence le développement de mésothéliomes péritonéaux chez les rats Fisher 344 des 2 sexes (Kurokawa et coll., 1986 ; DeAngelo et coll., 1998). Il est à noter que, outre des mésothéliomes, des

tumeurs rénales et de la thyroïde ont été observées chez le rat. Le bromate de potassium s'est révélé actif dans différents systèmes d'évaluation de la génotoxicité. Un effet mutagène a été observé sur certaines souches de *Salmonella typhimurium*, de même qu'un potentiel à provoquer des aberrations chromosomiques et des dommages de l'ADN sur cellules en culture, ainsi que des micronoyaux *in vivo* (EPA, 2001). Le mécanisme d'action semble passer par un mécanisme oxydatif car une augmentation des niveaux de 8-OH-dG (8 hydroxy deoxyguanosine) a été observée dans des tissus incubés en présence de $KBrO_3$, ainsi qu'une diminution des groupements SH (EPA, 2001).

Des mésothéliomes péritonéaux, localisés au niveau de la séreuse génitale ont été observés chez des rats mâles exposés par voie orale au N-propyl-N-nitroso-urée (Ogiu et coll., 1988). Aucun mésothéliome n'était détecté chez les animaux femelles. De même, des mésothéliomes localisés à la tunique vaginale étaient mis en évidence chez des rats traités, par voie intra-péritonéale, par l'acétoxyméthyl nitrosamine (Berman et Rice, 1979). L'absorption par voie orale de méthyleugenol (CAS N°93-15-2) a également conduit au développement de mésothéliomes chez le rat mâle (NTP TR 491, 2000). Cette molécule est utilisée comme agent de flaveur[13] dans différents aliments et boissons, des confiseries, des gommes à mâcher (chewing gum) et également comme agent de fragrance dans des parfums et cosmétiques, des savons et des détergents.

D'autres agents ont été testés chez l'animal, toutefois en association avec des fibres d'amiante. L'exposition par voie intra-péritonéale de rats à une association de N-bis (2-hydroxypropyl) nitrosamine et de fibres de chrysotile a conduit au développement de mésothéliomes pleuraux, alors que l'exposition à un seul des agents ne produisait pas de mésothéliome (Katada et coll., 1983). On peut citer par ailleurs une étude de Okada et coll. (1989) qui ont observé des mésothéliomes après injection intra-péritonéale de saccharate ferrique.

En résumé, l'ensemble de ces résultats suggère un potentiel de certaines molécules, comme les nitrosamines et le bromate de potassium, à provoquer des mésothéliomes chez l'animal après ingestion et, pour les nitrosamines, après inoculation intra-péritonéale. Toutefois, les données de la littérature sont peu nombreuses ; elles concernent généralement de petits groupes d'animaux et ne permettent pas de proposer ces agents comme facteurs de risque du mésothéliome, mais devraient encourager à répertorier les conditions possibles d'exposition à ces agents.

En conclusion, le virus simien SV40 est soupçonné de jouer un rôle dans la survenue de mésothéliome, plutôt en tant que cofacteur, chez l'Homme.

13. La flaveur correspond à l'ensemble des sensations perçues lors du flairage ou de la mise en bouche de l'aliment, à savoir les sensations rétro-olfactives, gustatives et trigéminales.

Chez le hamster, des mésothéliomes ont été observés après inoculation intra-pleurale ou intra-trachéale de SV40. Chez l'Homme, l'origine de la contamination remonterait à l'emploi, au cours des années 1955-1963, d'un vaccin contre la poliomyélite, contaminé par ce virus. Le rôle de ce facteur est débattu en raison des divergences de résultats de la littérature, concluant soit à la présence, soit à l'absence de virus dans les tumeurs. Des hypothèses techniques (réactions croisées avec d'autres polyomavirus ; contamination par des plasmides de laboratoire), ou géographiques (emploi du vaccin inégal selon les pays) ont été formulées. Plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées à l'association entre le mésothéliome pleural et une vaccination contaminée par le SV40, mais elles n'ont pas trouvé d'association entre ces deux facteurs. Bien qu'aucun consensus ne se soit aujourd'hui dégagé, on peut toutefois considérer que l'exposition à un virus ayant montré expérimentalement la production de mésothéliomes est un facteur à prendre en considération pour définir un rôle possible de cet agent. En 2002, l'*Institute of Medicine*, a émis des recommandations pour développer des recherches permettant de disposer de méthodes plus sensibles et plus spécifiques pour tester la présence de SV40.

Plusieurs données de la littérature suggèrent un rôle de l'exposition à des radiations ionisantes dans la survenue du mésothéliome. D'après des publications récentes, une augmentation du risque de mésothéliome, comme cancer secondaire, chez des sujets ayant été traités par irradiation pour lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, et pour cancer des testicules a été observée.

Quelques travaux expérimentaux isolés, réalisés chez les rongeurs, le plus souvent exposés par voie orale, ont mis en évidence le développement de mésothéliomes en réponse à certaines nitrosamines ou au bromate de potassium par exemple. Étant donné les limitations de ces études peu nombreuses et comportant un petit nombre d'animaux, elles ne permettent pas de suggérer un risque, mais devraient encourager à répertorier les conditions d'exposition possible à ces agents.

Bibliographie

ANDERSSON M, WALLIN H, JONSSON M, NIELSEN LL, et coll. Lung carcinoma and malignant mesothelioma in patients exposed to thorotrast : incidence, histology and p53 status. *Int J Cancer* 1995, **63** : 330-336

BERGSAGEL DJ, FINEGOLD MJ, BUTEL JS, KUPSKY WJ, GARCEA RL. DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumors in childhood. *New Eng J Med* 1992, **326** : 988-993

BERMAN JJ, RICE JM. Mesotheliomas and proliferative lesions of the testicular mesothelium produced in Fischer, Sprague-Dawley and Buffalo rats by methyl (acetoxymethyl) nitrosamine (DMN-OAc). *Vet Pathol* 1979, **16** : 574-582

BIGNON J, MONCHAUX G, CHAMEAUD J, JAURAND MC, LAFUMA J, et coll. Incidence of various types of thoracic malignancy induced in rats by intrapleural injection of 2 mg of various mineral dusts after inhalation of 222Ra. *Carcinogenesis* 1983, **4** : 621-628

BUTEL JS, LEDNICKY JA. Cell and molecular biology of Simian virus 40: Implications for human infections and disease. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91** : 119-134

BUTEL JS, WONG C, VILCHEZ RA, SZUCS G, DOMOK I, et coll. Detection of antibodies to polyomavirus SV40 in two central European countries. *Cent Eur J Public Health* 2003, **11** : 3-8

CARBONE M, RIZZO HI. Simian virus 40, poliovaccines and human tumors: a review of recent developments. *Oncogene* 1997, **15** : 1877-1888

CARBONE M, PASS HI, RIZZO P, MARINETTI M, DI MUZIO M, et coll. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994, **9** : 1781-1790

CARBONE M, ALBELDA SM, BROADDUS VC, FLORES RM, HILLERDAL G, et coll. Eighth International Mesothelioma Interest Group. *Oncogene* 2007, **26** : 6959-6967

CARROLL-PANKHURST C, ENGELS EA, STRICKLER HD, GOEDERT JJ, WAGNER J, et coll. Thirty-five year mortality following receipt of SV40-contaminated polio vaccine during the neonatal period. *Br J Cancer* 2001, **85** : 1295-1297

CAVAZZA A, TRAVIS LB, TRAVIS WD, WOLFE JT, FOO ML, et coll. Post-irradiation malignant mesothelioma. *Cancer* 1996, **77** : 1379-1385

CICALA C, POMPETTI F, CARBONE M. SV40 induces mesotheliomas in hamsters. *Am J Pathol* 1993, **142** : 1524-1533

CRISTAUDO A, FODDIS R, VIVALDI A, BUSELLI R, GATTINI V, et coll. SV40 enhances the risk of malignant mesothelioma among people exposed to asbestos: a molecular epidemiologic case-control study. *Cancer Res* 2005, **65** : 3049-3052

CUTRONE R, LEDNICKY J, DUNN G, RIZZO P, BOCCHETTA M, et coll. Some oral poliovirus vaccines were contaminated with infectious SV40 after 1961. *Cancer Res* 2005, **65** : 10273-10279

DE RIENZO A, TOR M, STERMAN DH, AKSOY F, ALBELDA SM, et coll. Detection of SV40 DNA sequences in malignant mesothelioma specimens from the United States, but not from Turkey. *J Cell Biochem* 2002, **84** : 455-459

DEANGELO AB, GEORGE MH, KILBURN SR, MOORE TM, WOLF DC. Carcinogenicity of potassium bromate administered in the drinking water to male B6C3F1 mice and F344/N rats. *Toxicol Pathol* 1998, **26** : 587-594

DEUTSCH M, LAND SR, BEGOVIC M, CECCHINI R, WOLMARK N. An association between postoperative radiotherapy for primary breast cancer in 11 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) studies and the subsequent appearance of pleural mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2007, **30** : 294-296

DIAMANDOPOULOS GT, MCLANE MF. Effect of host age, virus dose, and route of inoculation on tumor incidence, latency, and morphology in Syrian hamsters inoculated intravenously with oncogenic DNA simian virus 40. *J Natl Cancer Inst* 1975, **55** : 479-482

EMRI S, KOCAGOZ T, OLUT A, GUNGEN Y, MUTTI L, et coll. Simian virus 40 is not a cofactor in the pathogenesis of environmentally induced malignant plaural mesothelioma in Turkey. *Anticancer Res* 2000, **20** : 891-894

ENGELS EA, KATKI HA, NIELSEN NM, WINTHER JF, HJALGRIM H, et coll. Cancer incidence in Denmark following exposure to poliovirus vaccine contaminated with simian virus 40. *J Natl Cancer Inst* 2003, **95** : 532-539

ENGELS EA, VISCIDI RP, GALLOWAY DA, CARTER JJ, CERHAN JR, et coll. Case-control study of simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 1368-1374

EPA. Toxicological review of bromate (CAS N°15541-45-4). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC 2001, EPA/635// R-01/002

GROSS-GOUPIL M, RUFFIÉ P. Les mésothéliomes malins de la plèvre. *Bull Cancer* 1999, supp FMC **3** : 43-54

HIRVONEN A, MATTSON K, KARJALAINEN A, OLLIKAINEN T, TAMMILEHTO L, et coll. Simian virus (SV40)-like DNA sequences not detectable in Finnish mesothelioma patients not exposed to SV-40 contaminated polio vaccines. *Mol Carcinog* 1999, **26** : 93-99

HODGSON DC, GILBERT ES, DORES GM, SCHONFELD SJ, LYNCH CF, et coll. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007, **25** : 1489-1497

HOFMANN J, MINTZER D, WARHOL MJ. Malignant mesothelioma following radiation therapy. *Am J Med* 1994, **97** : 379-382

HUBNER R, VAN MARCK E. Reappraisal of the strong association between simian virus 40 and human malignant mesothelioma of the pleura (Belgium). *Cancer Causes Control* 2002, **13** : 121-129

IWATSUBO Y, PAIRON JC, BOUTIN C, MENARD O, MASSIN N, et coll. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998, **11** : 1416-1426

KATADA H, HIGASHIGUCHI R, MARUYAMA H, EMI Y, YOKOSE Y, et coll. Effects of chrysotile asbestos on lung and pleural carcinogenesis of N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine in rats. *Cancer Lett* 1983, **17** : 313-320

KJÆRHEIM K, ROE OD, WATERBOER T, SEHR P, RIZK R, et coll. Exposure to polio vaccine possibly contaminated with simian virus 40 and subsequent risk of malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2006, **54** : S32

KUROKAWA Y, AOKI S, MATSUSHIMA Y, TAKAMURA N, IMAZAWA T, et coll. Dose-response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats after long-term oral administration. *J Natl Cancer Inst* 1986, **77** : 977-982

LEITHNER K, LEITHNER A, CLAR H, WEINHAEUSEL A, RADL R, et coll. Mesothelioma mortality in Europe: impact of asbestos consumption and simian virus 40. *Orphanet J Rare Dis* 2006, **1** : 44

LOPEZ-RIOS F, ILLEI PB, RUSCH V, LADANYI M. Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false-positive PCR results owing

to presence of SV40 sequences in common laboratory plasmids. *Lancet* 2004, **364** : 1157-1166

MAGNANI C. SV40, genetic polymorphism and mesothelioma. Pathological and epidemiological evidence. *Med Lav* 2005, **96** : 347-353

MAULE M, SCELO G, PASTORE G, BRENNAN P, HEMMINKI K, et coll. Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study. *J Natl Cancer Inst* 2007, **99** : 790-800

MCNEES AL, WHITE ZS, ZANWAR P, VILCHEZ RA, BUTEL JS. Specific and quantitative detection of human polyomaviruses BKV, JCV, and SV40 by real time PCR. *J Clin Virol* 2005, **34** : 52-62

MINOR P, PIPKIN PA, CUTLER K, DUNN G. Natural infection and transmission of SV40. *Virology* 2003, **314** : 403-409

MUSTI M, CAVONE D, AALTO Y, SCATTONE A, SERIO G, et coll. A cluster of familial malignant mesothelioma with del(9p) as the sole chromosomal anomaly. *Cancer Genet Cytogenet* 2002, **138** : 73-76

NTP TR 491. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyleugenol (CAS No. 93-15-2) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). NIH Publication N° 00-3950 2000 : 1-420

O'NEILL FJ, GREENLEE JE, CARNEY H. The archetype enhancer of simian virus 40 DNA is duplicated during virus growth in human cells and rhesus monkey kidney cells but not in green monkey kidney cells. *Virology* 2003, **310** : 173-182

OGIU T, FUKAMI H, MAEKAWA A. Induction of lung tumors and peritonea mesotheliomas in F344 rats given intragastric N-propyl-N-nitrosourea and histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural characteristics of induced mesotheliomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988, **114** : 259-265

OKADA S, HAMAZAKI S, TOYOKUNI S, MIDORIKAWA O. Induction of mesothelioma by intraperitoneal injections of ferric saccharate in male wistar rats. *Br J Cancer* 1989, **60** : 708-711

PILATTE Y, VIVO C, RENIER A, KHEUANG L, GREFFARD A, et coll. Absence of SV40 large T antigen expression in human mesothelioma cell lines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000, **23** : 788-793

ROLLAND P, DUCAMP S, BERRON H, AL E. Étiologie: facteurs de risque, risques par profession et par secteur d'activité. Programme national de surveillance du mésothéliome. Ministère de la Santé, 17 novembre 2003

ROLLISON DE, PAGE WF, CRAWFORD H, GRIDLEY G, WACHOLDER S, et coll. Case-control study of cancer among US Army veterans exposed to simian virus 40-contaminated adenovirus vaccine. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 317-324

ROLLISON DE, HELZLSOUER KJ, HALSEY NA, SHAH KV, VISCIDI RP. Markers of past infection with simian virus 40 (SV40) and risk of incident non-Hodgkin lymphoma in a Maryland cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 1448-1452

RON E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003, **85** : 47-59

SHAH KV, GALLOWAY DA, KNOWLES WA, VISCIDI RP. Simian virus 40 (SV40) and human cancer: a review of the serological data. *Rev Med Virol* 2004, **14** : 231-239

STRATTON K, ALAMARIO DA, MCCORMICK. Immunization safety review. SV40 contamination of polio vaccine and cancer. Institute of Medecine of the National Academies, The National Academic Press, Washington DC, 2002

STRICKLER HD. A multicenter evaluation of assays for detection of SV40 DNA and results in masked mesothelioma specimens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 523-532

TESTA JR, CARBONE M, HIRVONEN A, KHALILI K, KRYNSKA B, et coll. A multi-institutional study confirms the presence and expression of Simian virus 40 in human malignant mesotheliomas. *Cancer Res* 1998, **58** : 4505-4509

TETA MJ, LAU E, SCEURMAN BK, WAGNER ME. Therapeutic radiation for lymphoma: risk of malignant mesothelioma. *Cancer* 2007, **109** : 1432-1438

TRAVIS LB, FOSSA SD, SCHONFELD SJ, MCMASTER ML, LYNCH CF, et coll. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005, **97** : 1354-1365

TWARD JD, WENDLAND MM, SHRIEVE DC, SZABO A, GAFFNEY DK. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006, **107** : 108-115

US GEOLOGICAL SURVEY. Worldwide asbestos supply and consumption trends from 1900 to 2000. Virta, Robert L, Geological Survey (US), Reston, Va. US Department of the Interior, US Geological Survey, 2003 : 1-59.
http://pubs.usgs.gov/of/2003/of03-083/ consulté le 01 09 2007

VAN KAICK G, DALHEIMER A, HORNIK S, KAUL A, LIEBERMANN D, et coll. The german thorotrast study: recent results and assessment of risks. *Radiat Res* 1999, **152** : S64-S71

VILCHEZ RA, BUTEL JS. Emergent human pathogen simian virus 40 and its role in cancer. *Clin Microbiol Rev* 2004, **17** : 495-508

VILCHEZ RA, MADDEN CR, KOZINETZ CA, HALVORSON SJ, WHITE ZS, et coll. Association between simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2002, **359** : 817-823

WARREN S, BROWN CE, CHUTE RN, FEDERMAN M. Mesothelioma relative to asbestos, radiation and methylcholanthrene. *Arch Pathol Lab Med* 1981, **105** : 305-312

ZEKRI AR, BAHNASSY AA, MOHAMED WS, HASSAN N, ABDEL-RAHMAN AR, et coll. Evaluation of simian virus-40 as a biological prognostic factor in Egyptian patients with malignant pleural mesothelioma. *Pathol Int* 2007, **57** : 493-501

ZIEGLER A, SEEMAYER CA, HINTERBERGER M, VOGT P, BIGOSCH C, et coll. Low prevalence of SV40 in Swiss mesothelioma patients after elimination of false-positive PCR results. *Lung Cancer* 2007, **57** : 282-291

Principaux constats et propositions

Le mésothéliome malin diffus est une tumeur primitive issue de la transformation néoplasique des cellules mésothéliales qui tapissent les séreuses. La plèvre constitue la localisation initiale la plus fréquente. Environ 60 % des cas de mésothéliome se présentent sous une forme épithéliale.

Le diagnostic de mésothéliome malin est parfois difficile. En France, il existe une procédure de certification des mésothéliomes par une structure constituée d'anatomopathologistes « Groupe Mésopath » pour l'identification des cas difficiles. Cette procédure repose sur la recherche d'un consensus diagnostique à partir de la relecture standardisée des lames par un panel international d'anatomopathologistes. L'immunohistochimie est indispensable au diagnostic. À titre complémentaire, les tumeurs peuvent être analysées en microscopie électronique à transmission pour identifier des caractères morphologiques ultrastucturaux spécifiques des cellules mésothéliales. Actuellement, des études sont développées pour identifier des biomarqueurs du mésothéliome, par une quantification de protéines sériques. Le dosage de la mésothéline semble utile pour une aide supplémentaire au diagnostic. Ces dernières approches restent aujourd'hui du domaine de la recherche, mais leur validité devrait être connue prochainement.

Le mésothéliome présente de multiples remaniements cytogénétiques, incluant des délétions chromosomiques fréquentes. En général, plusieurs anomalies cytogénétiques sont présentes, suggérant qu'elles participent aux différentes étapes de l'initiation et/ou de la progression tumorale. On a identifié certains gènes suppresseurs de tumeur inactivés dans le mésothéliome, mais on ignore le nombre d'altérations génétiques somatiques nécessaires à la transformation néoplasique des cellules mésothéliales et la séquence des étapes qui y aboutit.

Au cours des dernières années, des travaux ont été développés pour reproduire des mésothéliomes murins ressemblant le plus possible aux mésothéliomes humains confirmant le rôle important de certains gènes dans la transformation néoplasique des cellules mésothéliales. L'exploitation des cellules tumorales obtenues dans ces expérimentations devrait permettre de préciser la nature d'autres gènes relevant de cette transformation.

Augmentation de l'incidence

L'utilisation massive de l'amiante dans la plupart des pays industrialisés s'est accompagnée depuis les années 1950 d'une importante et régulière

augmentation de l'incidence du mésothéliome pleural chez les hommes. Une augmentation a été annoncée dans les pays industrialisés pendant encore au moins 2 à 3 décennies, à la fin des années 1990. Le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence sur 1997-2000 est de +6,8 % chez la femme et +4,8 % chez l'homme, respectivement 1e et 4e rangs des taux d'évolution d'incidence de cancer.

Initié en 1998, le Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) qui associe plusieurs équipes aux compétences complémentaires, a constitué un système de surveillance épidémiologique des effets de l'amiante sur la santé de la population française, et a permis d'obtenir de nouvelles évaluations. À partir d'un enregistrement des données sur 22 départements, entre 1998-2002, le nombre de cas a été évalué à 610 chez les hommes et 180 chez les femmes. D'après les données du réseau Francim, le nombre de cas est estimé à 671 chez les hommes et 200 chez les femmes. L'organisation du recueil des cas en population générale assuré par le registre multicentrique du mésothéliome s'appuyant sur plus de 20 départements français et la certification histologique des cas par le PNSM va permettre de confirmer ou d'infirmer la croissance annoncée de l'incidence du mésothéliome en France pour les années qui viennent.

Le mésothéliome n'a été codé dans la classification CIM qu'à partir de l'année 2000. Auparavant, il était inclus dans la catégorie plus large « cancers de la plèvre ». En 2003, 719 décès par mésothéliome étaient répertoriés en France métropolitaine et 348 par cancer de la plèvre. La répartition était de 75 % pour les hommes et 25 % pour les femmes. Le nombre annuel de décès (mésothéliomes et cancers de la plèvre) est passé d'environ 400 au début des années 1970 à plus de 1 000 à la fin des années 1990. Pour les hommes, le nombre de décès a été multiplié par 4, et le taux de progression a été très marqué durant les années 1970 puis a faibli entre 1993 et 2003 (< 20 %). Pour le sexe féminin, l'augmentation a été plus modérée mais régulière (≈ 25 % tous les 10 ans). Il faudrait déterminer les causes des différences de l'évolution de la mortalité entre les hommes et les femmes.

Facteurs de risque reconnus

Les expositions à l'amiante d'origine professionnelle sont responsables de la très grande majorité des cas de mésothéliome. Les secteurs à risques les plus élevés sont retrouvés dans la construction et la réparation navale, la transformation et la fabrication de produits contenant de l'amiante, et la fabrication d'éléments de construction en métal. Les métiers les plus à risque sont les plombiers-tuyauteurs, les tôliers-chaudronniers ou encore les soudeurs-oxycoupeurs. La part des mésothéliomes attribuable à une exposition professionnelle à l'amiante est estimée à 83,2 % chez les hommes et à 38,3 % chez les femmes.

L'importation et l'utilisation de matériaux contenant de l'amiante sont interdites en France depuis 1997, mais il persiste de nombreux matériaux en place sur lesquels divers corps de métiers sont susceptibles d'intervenir.

L'exposition para-professionnelle résulte de contacts avec des travailleurs directement ou indirectement exposés, ou encore en raison de la manipulation d'objets ménagers contenant de l'amiante, ou de certaines activités comme le bricolage...

L'exposition environnementale se produit en cas de présence de fibres dans l'air ambiant (source de contamination dans le voisinage, région géologique dont le sol contient de l'amiante). Une contamination résultant d'expositions d'origine environnementale a été démontrée, dans des travaux réalisés par des équipes en Italie, en Grèce, en Turquie et en Australie ainsi qu'en Nouvelle-Calédonie.

La législation française a prévu des dispositions réglementaires spécifiques, notamment pour les interventions de retrait de matériaux contenant de l'amiante, pour l'inventaire et le contrôle de l'état de conservation des matériaux contenant de l'amiante en place, ainsi que pour le circuit de gestion des déchets.

Les études expérimentales ont montré une dépendance du potentiel cancérogène des fibres avec plusieurs de leurs paramètres physiques et physico-chimiques. Un potentiel toxique plus élevé est observé pour les fibres biopersistantes, et pour les fibres longues, comparativement aux fibres respectivement plus solubles et plus courtes. Toutefois, ces données étant relatives, il conviendrait de mieux préciser le potentiel cancérogène des fibres courtes (< 5µm de longueur) et de définir l'exposition à ces fibres (environnement général).

Autres facteurs de risque débattus

Au cours des dernières années, l'usage des fibres d'amiante a été remplacé par celui de fibres minérales artificielles (laine de verre, de roche ou de laitier, fibres à usage spécial, fibres de céramique réfractaire) dont l'évaluation des propriétés et du potentiel cancérogène a fait l'objet d'expertises antérieures de l'Inserm, en 1998, et du Circ en 2002. Aucune des études épidémiologiques disponibles n'a montré d'excès de mésothéliomes chez les travailleurs exposés à ces fibres de remplacement. Cependant, des anomalies pleurales radiographiques étiquetées « plaques pleurales » ont été rapportées en excès dans l'industrie de production de fibres céramiques réfractaires aux États-Unis et en Europe. Il est encore difficile aujourd'hui de déterminer avec confiance si un excès de mésothéliomes peut être associé à une exposition aux fibres minérales artificielles car la latence est élevée pour ce type de tumeur. De

plus, les sujets ont souvent également été exposés à l'amiante, enfin, le mésothéliome étant une tumeur rare, le nombre des sujets à considérer doit être élevé pour avoir une puissance statistique suffisante permettant la mise en évidence d'un effet. Sur la base d'expérimentations animales, certaines fibres minérales artificielles ont montré une réponse positive ou faiblement positive chez l'animal. L'ensemble de ces données encourage à réaliser un suivi des sujets ayant été exposés aux fibres céramiques réfractaires.

Un autre facteur de risque abondamment discuté est le virus SV40. L'hypothèse d'une origine infectieuse du mésothéliome humain remonte à 1994, avec la mise en évidence de séquences ADN compatibles avec celles codant pour l'antigène T du virus SV40 (Tag) dans des mésothéliomes, ainsi que la présence d'anticorps sériques dirigés contre la protéine Tag. Dans l'ensemble, les études qui concluent à une association entre la présence de SV40 et le mésothéliome sont des études d'épidémiologie moléculaire. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans les études épidémiologiques classiques. Selon les conclusions d'un comité d'experts réunis par l'IOM (*Institute of Medicine of the National Academy of Sciences*, État-Unis) en 2002 pour évaluer l'hypothèse du rôle causal possible de SV40 dans les cancers, il n'existe pas de preuve pour accepter ou rejeter l'existence d'un lien causal entre l'utilisation de vaccins contaminés par SV40 et le cancer. Il serait donc utile d'améliorer les méthodes de détections virales dans les tissus, de disposer de méthodes plus sensibles et plus spécifiques pour tester la présence de SV40.

Les radiations ionisantes auxquelles des patients avaient été antérieurement exposés pour raisons thérapeutiques constituent un autre facteur de risque potentiel. Si les premières études n'ont pas montré de lien entre l'exposition et la survenue de mésothéliome, des données plus récentes ont conclu à une augmentation du risque de mésothéliome, comme cancer secondaire, chez des sujets ayant été traités par irradiation pour lymphome hodgkinien ou non hodgkinien et pour cancer du testicule. Il faudrait acquérir de nouvelles données pour évaluer la relation entre exposition aux radiations (thérapeutique) et le risque de mésothéliome.

Chez l'homme, il n'a pas été trouvé de lien entre la survenue de mésothéliome et l'exposition à des agents chimiques. Toutefois, chez l'animal, des mésothéliomes ont pu être observés après ingestion de bromate de potassium ou exposition à certains composés par voie orale (nitroso-urée) ou intrapéritonéale (nitrosamine associée aux fibres de chrysotile). Les données disponibles suggèrent de prendre en compte ces facteurs chimiques (les composés chimiques d'une même famille) et de s'intéresser aux mésothéliomes péritonéaux. En particulier, il serait important d'avoir des données sur l'évolution de l'incidence du mésothéliome péritonéal.

Plusieurs observations ayant montré une fréquence élevée de mésothéliomes dans certaines familles, l'hypothèse d'une susceptibilité génétique a été formulée. Certaines études ont porté sur le polymorphisme de gènes de

détoxification ou de réparation de l'ADN, mais aucun résultat ne permet de suggérer un gène candidat dont un polymorphisme serait susceptible d'être associé à une sensibilité accrue à l'activité cancérogène d'un facteur de risque du mésothéliome.

Recommandations

Les analyses effectuées au cours de ce travail permettent de souligner plusieurs points essentiels, qui devront faire l'objet d'attention et de recherches pour la gestion de cette pathologie, pleurale ou péritonéale.

Le diagnostic du mésothéliome reste difficile. Il faut encourager le développement de nouveaux marqueurs pour améliorer la spécificité du diagnostic. Les investigations pour identifier les altérations moléculaires des mésothéliomes, permettront de mieux orienter la recherche thérapeutique sur les cibles moléculaires et/ou les voies de signal déterminantes dans l'oncogenèse mésothéliale.

Si l'amiante est le principal facteur de risque, d'autres fibres minérales, naturelles ou artificielles, sont suspectées comme facteurs de risque de mésothéliome et d'autres types de facteurs de risque sont actuellement débattus. Apporter des connaissances sur ces facteurs de risque potentiels, en particulier chez les femmes, permettra de mieux caractériser et d'identifier les expositions ; de fournir des éléments pour résoudre la question de l'origine des mésothéliomes sans exposition à l'amiante, et de développer une prévention plus efficace contre la survenue de ce cancer.

IV

Hémopathies malignes

16

Classification

Les classifications des hémopathies se sont succédées depuis le début des années 1970 pour aboutir à une classification internationale consensuelle publiée en 2000 sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (Jaffe et coll., 2001). Cette nouvelle classification tient compte du tissu d'origine de la prolifération, lymphoïde ou myéloïde, puis des éléments cliniques, morphologiques ou histologiques, immunophénotypiques, génétiques et moléculaires pour définir chaque entité.

Hémopathies malignes du tissu myéloïde

On distingue quatre grandes catégories de proliférations myéloïdes : les syndromes myéloprolifératifs chroniques, les syndromes myélodysplasiques, une catégorie regroupant des entités intermédiaires dénommée « syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs » et les leucémies aiguës myéloïdes. Les entités appartenant à chacune de ces catégories sont listées dans le tableau 16.I.

Les proliférations myéloïdes se développent à partir des cellules souches myéloïdes à différentes étapes de leur différenciation. Elles sont dûes à la conjonction d'une augmentation de la prolifération et à une résistance au phénomène de mort programmée (Evan et Vousden, 2001). À ces deux phénomènes s'ajoutent des anomalies de la différenciation pouvant aller jusqu'au blocage complet. Dans les syndromes myéloprolifératifs on observe une prolifération d'une ou plusieurs lignées myéloïdes sans blocage de différenciation ; dans les syndromes myélodysplasiques, il y a une augmentation de la prolifération cellulaire avec une anomalies de différenciation et un avortement intramédullaire des cellules ; dans les leucémies aiguës myéloïdes il existe un blocage complet de la différenciation accompagné d'une augmentation de la prolifération cellulaire. Ces éléments expliquent les principaux signes biologiques que l'on observe dans chacune de ces trois catégories : dans les syndromes myéloprolifératifs, une augmentation des cellules sanguines « normales », dans les syndromes myélodysplasiques, une diminution de ces cellules dans le sang contrastant avec un tissu médullaire

Tableau 16.I : Hémopathies malignes du tissu myéloïde selon les classifications ICD-O-3 (OMS) et proportions relatives chez les adultes selon les données du Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or (1980-2002) et chez les enfants selon les données du Registre national des tumeurs de l'enfant

ICD-O-3	Hémopathies myéloïdes	Adulte (%)	Enfant (%)
	Syndromes myéloprolifératifs chroniques	**12,1**	**0,9**
9875/3	Leucémie myéloïde chronique		
9950/3	Polyglobulie de Vaquez		
9962/3	Thrombocytémie essentielle		
9961/3	Splénomégalie myéloïde		
	Syndromes myélodysplasiques	**7,3**	**0,7**
9980/3	Anémie réfractaire		
9982/3	Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne		
9983/3	Anémie réfractaire avec excès de blastes		
9986/3	Syndrome 5q -		
9985/3	Cytopénie réfractaire avec dysplasies multilignées		
	Syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs	**3,2**	**1,9**
9945/3	Leucémie myélomonocytaire chronique		1,0
9946/3	Leucémie myélomonocytaire chronique juvénile		0,9
9876/3	Leucémie myéloïde chronique atypique		
	Leucémies aiguës myéloïdes	**9,2**	**11,9**
	Avec anomalies cytogénétiques récurrentes		
9896/3	*t(8;21) (q22;q22), (AML1/ETO)*		
9866/3	*t(15;17) (q22;q12), (PML/RARa) (LAM3)*		
9871/3	*inv(16) (p13q32) ou t(16;16) (p13;q22) (CBFb/MYH11)*		
9897/3	anomalie du *11q23 (MLL)*		
9895/3	Avec dysplasies multilignées		
9920/3	Secondaires à des traitements		
	par des agents alkylants		
	par des inhibiteurs de la topoisomérase II		
	Autres		
9872/3	LAM peu différenciée (M0)		
9873/3	LAM sans maturation (M1)		
9874/3	LAM avec maturation (M2)		
9867/3	LA myélomonocytaire (M4)		
9891/3	LA monoblastique (M5)		
9840/3	LA erythroblastique (M6)		
9910/3	LA mégacaryoblastique (M7)		
9870/3	LA à basophiles		
9931/3	Panmyélose aiguë avec myélofibrose		
9930/3	Sarcome granulocytaire		
9805/3	LA avec ambiguïté de lignée		

très riche et enfin dans les leucémies aiguës myéloïdes, un envahissement médullaire et/ou sanguin par des cellules immatures ou blastes (figure 16.1).

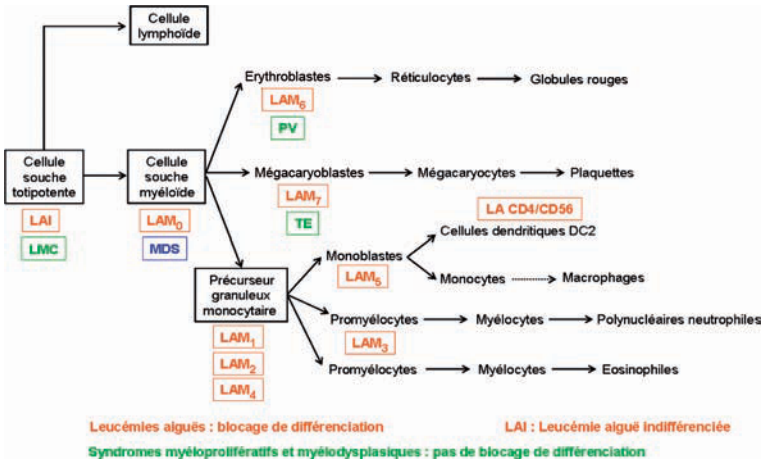


Figure 16.1 : Différenciation myéloïde normale et origine des différentes hémopathies myéloïdes

LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; PV : polyglobulie de Vaquez ; TE : thrombocytémie essentielle ; LAI : leucémie aiguë indifférenciée ; SMD : syndrome myélodysplasique

Syndromes myéloprolifératifs chroniques

Parmi les syndromes myéloprolifératifs chroniques, la leucémie myéloïde chronique est caractérisée depuis longtemps par l'existence dans toutes les cellules d'une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22. Cette translocation, découverte à Philadelphie en 1960 (Nowell et Hungerford, 1960) juxtapose les gènes *Abl* du chromosome 9 et *Bcr* du chromosome 22. Le gène hybride ainsi constitué produit, par l'intermédiaire d'un ARN messager, une protéine anormale qui possède une forte activité tyrosine kinase responsable de modifications de la prolifération cellulaire. Cette fonction de la protéine chimérique est à l'origine des nouveaux outils thérapeutiques doués d'une activité anti tyrosine kinase (Borthakpur et Cortes, 2004). Dans les autres syndromes myéloprolifératifs chroniques, les critères diagnostiques ont toujours été plus délicats à établir avec certitude du fait de possibles évolutions de l'un vers l'autre et de nombreuses formes frontières. La découverte très récente d'une mutation du gène *Jak2*, également responsable de la synthèse d'une kinase, dans 95 % des polyglobulies de Vaquez et 30 % environ des thrombocythémies essentielles, risque de modifier la classification diagnostique dans l'avenir et ouvre la voie à de nouvelles prises en charge thérapeutiques (James et coll., 2005).

Syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques sont des affections survenant à un âge moyen de 73 ans, ce qui en fait des affections qui devraient être de plus en plus fréquentes en raison du vieillissement de la population. Ils sont caractérisés par des anomalies cytologiques plus ou moins marquées dans une moelle hématopoïétique de richesse augmentée contrastant avec une ou plusieurs cytopénies sanguines. Selon le stade, il existe une proportion plus ou moins élevée de blastes médullaires ou une anomalie cytogénétique. En fonction de ces critères, on distingue différentes entités qui peuvent toutes évoluer plus ou moins rapidement vers une leucémie aiguë myéloïde. Ainsi le taux de transformation des anémies réfractaires est de 17 % à 5 ans alors que celui des anémies réfractaires avec excès de blastes est de 39 % (Maynadié et coll., 1996). Les éléments pronostiques essentiels pris en compte par l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS) dans ces pathologies sont le nombre de cytopénies, le niveau de la blastose médullaire et les anomalies du caryotype (Greenberg et coll., 1997). Au delà de 20 % de blastes médullaires, on considère actuellement qu'il s'agit d'une leucémie aiguë (Jaffe et coll., 2001).

Leucémies aiguës myéloïdes

Les leucémies aiguës myéloïdes ont fait l'objet de modifications sensibles de leur classification en 2001 (Jaffe et coll., 2001). Le premier élément a été l'abaissement du seuil de blastes à 20 % permettant de les définir ce qui a permis d'intégrer certains syndromes myélodysplasiques particulièrement évolutifs. Le second a été la définition de quatre entités caractérisées par les anomalies cytogénétiques et moléculaires : translocation (15 ; 17), translocation (8 ; 21), inversion du chromosome 16 ou translocation (16 ; 16) et anomalie du 11q2.3 (tableau 16.I). Un troisième élément a été la prise en compte du caractère secondaire à une thérapeutique de la prolifération en raison de leurs circonstances de survenue et de leur pronostic particulièrement péjoratif. Le quatrième nouveau critère est la prise en compte de la notion d'anomalies cytologiques multiples ou dysmyélopoïèse.

Hémopathies malignes du tissu lymphoïde

Dans le tissu lymphoïde, on distingue tout d'abord les prolifération développées à partir des cellules lymphoïdes B de celles développées à partir des cellules lymphoïdes T ou *Natural-Killer*. Les différentes formes de lymphomes de Hodgkin restent classées à part, bien qu'ayant une origine lymphoïde B, en raison de leurs caractéristiques cliniques et histopathologiques très particulières.

Au sein des proliférations B ou T, il faut distinguer les proliférations développées à partir de cellules immatures donnant des leucémies aiguës ou des

lymphomes lymphoblastiques, des proliférations développées à partir des cellules matures qui sont de loin les plus nombreuses et les plus variées (tableau 16.II).

Tableau 16.II : Hémopathies malignes du tissu lymphoïde selon les classifications ICD-O-3 (OMS) et proportions relatives chez les adultes selon les données du Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or (1980-2002) et chez les enfants selon les données du Registre national des tumeurs de l'enfant

ICD-O-3	Hémopathies lymphoïdes	Adulte (%)	Enfant (%)
9727-8/3, 9835-6-7/3	**Leucémies aiguës lymphoblastiques/lymphomes lymphoblastiques**	**1,5**	**57,7**
	Hémopathies B matures	**56,6**	**12,6**
9670/3, 9823/3	Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytique	16,6	
9833/3	Leucémie prolymphocytaire B		
9689/3	Lymphome splénique à lymphocytes villeux		
9940/3	Leucémie à tricholeucocytes	1,1	
9732/3	Myélome multiple et variant	12	
9762/3	Maladies des chaînes lourdes		
9699/3	Lymphome associé aux muqueuses : MALT extranodal		
9699/3	Lymphome de la zone marginale nodal		
9690-1-5-8/3	Lymphome folliculaire	5,4	
9680/3	Lymphome diffus à grandes cellules B	9,3	1,8
9687/3, 9826/3	Lymphome de Burkitt		10,7
	Hémopathies T/NK matures	**4,0**	**3,0**
9834/3	Leucémie prolymphocytaire T		
9831/3	Leucémie à lymphocytes à grains T		
9827/3	Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1)		
9700/3	Mycosis fungoïde	1,5	
9701/3	Syndrome de Sezary		
9718/3	Atteintes cutanées primitives CD30+		
9708/3	Lymphome T sous-cutané de type panniculite		
9719/3	Lymphome T/NK extra-nodal de type nasal		
9709/3	Lymphomes T cutanés autres		
9714/3	Lymphome T ou nul anaplasique à grandes cellules		
9650/3 à 9667/3	**Lymphomes de Hodgkin**	**6**	**12,0**
	Lymphomes de Hodgkin classiques		
	Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire		

Leucémies aiguës lymphoblastiques

Les leucémies aiguës lymphoblastiques B ou T, si elles sont toutes développées à partir de cellules immatures, le sont à partir de précurseurs ayant 4

niveaux de différenciation distincts dont les phénotypes immunologiques ont été définis par l'*European Group for Immunology of Leukemia* (EGIL) (tableau 16.III) (Béné et coll., 1995). Ces prolifération sont parfois porteuses d'anomalies cytogénétiques ayant une valeur pronostique importante qui entraîne une prise en charge thérapeutique différente. Les anomalies de bon pronostic sont l'hyperdiploïdie entre 51 et 65 chromosomes et la translocation (12 ; 21) (p13 ; q22) qui juxtapose les gènes TEL et AML-1. Elles sont heureusement celles qui sont le plus largement retrouvées puisque présentes dans plus de la moitié des cas. Au contraire, une hypodiploïdie, une translocation (9 ; 22) (q34 ; q11.2) juxtaposant les gènes *BCR* et *ABL*, une translocation (4 ; 11) (q21 ; q23) responsable de la fusion du gène *MLL* et du gène *AF4* ou une translocation (1 ; 19) (q23 ; p13.3) juxtaposant les gènes *E2A* et *PBX* sont des anomalies de mauvais pronostic. D'autres anomalies peuvent être retrouvées qui sont associées à un pronostic intermédiaire.

Tableau 16.III : Classification immunophénotypique des leucémies aiguës lymphoblastiques selon l'*European Group for Immunology of Leukemia* (EGIL) (d'après Béné et coll., 1995)

Lignée B : toujours C19+ et/ou CD79+ et/ou CD22+	
BI (pro-B)	Pas d'autre marqueur B
BII (B commune)	CD10+
BIII (pré-B)	Chaîne μ intracytoplasmique
BIV (B mature)	Chaîne légère Kappa ou Lambda en surface
Lignée T : toujours CD3+ en intracytoplasmique ou en surface	
TI (pro-T)	CD7+
TII (pré-T)	CD2+ et/ou CD5+ et/ou CD8+
T-III (T cortical)	CD1a+
T-IV (T mature)	CD3+ en surface, CD1a-
a : α/β T	TCR α/β+
b : γ/δ T	TCR γ/δ+

Hémopathies lymphoïdes B matures

Les cellules lymphoïdes matures à partir desquelles sont développées les autres hémopathies lymphoïdes sont des cellules qui ont été le plus souvent en contact avec un antigène spécifique. La différenciation lymphoïde B est soumise à cette rencontre avec l'antigène qui se traduit sur le plan moléculaire par des mutations des gènes *VDJ* des chaînes des immunoglobulines dans les cellules B et par la sécrétion d'immunoglobulines spécifiques. Cette différenciation a lieu dans le centre germinatif du follicule lymphoïde du ganglion ou de la rate (figure 16.2). À chacune des étapes de cette différenciation caractérisée par des remaniements géniques importants et un fort

potentiel prolifératif, des erreurs peuvent se produire qui aboutissent à la prolifération d'un clone lymphoïde malin.

La leucémie lymphoïde chronique B (LLC) est la plus fréquente de ces prolifératifs et un débat se poursuit encore quant à son origine véritable. En raison de l'existence de cas sans ou avec mutation des zones VDJ des gènes des immunoglobulines, on a pensé que cette prolifération pouvait avoir une double origine : soit une cellule naïve en amont du centre germinatif soit une cellule post centre germinatif ou mémoire (Küppers et coll., 1999) (figure 16.2). L'analyse de l'expression d'un très grand nombre de gènes semble montrer que les LLC sont toutes développées à partir de cellules ayant rencontré l'antigène et donc des cellules mémoire (Klein et coll., 2001 ; Ghia et coll., 2005). Quoi qu'il en soit, la valeur pronostique du statut mutationnel des gènes des immunoglobulines reste très importante avec un pronostic bien meilleur des formes mutées que des formes non mutées (Vasconcelos et coll., 2003). D'autres marqueurs biologiques comme l'expression du CD38 et celle de ZAP-70 ont été proposées mais n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité ou de leur faisabilité (Crespo et coll., 2003).

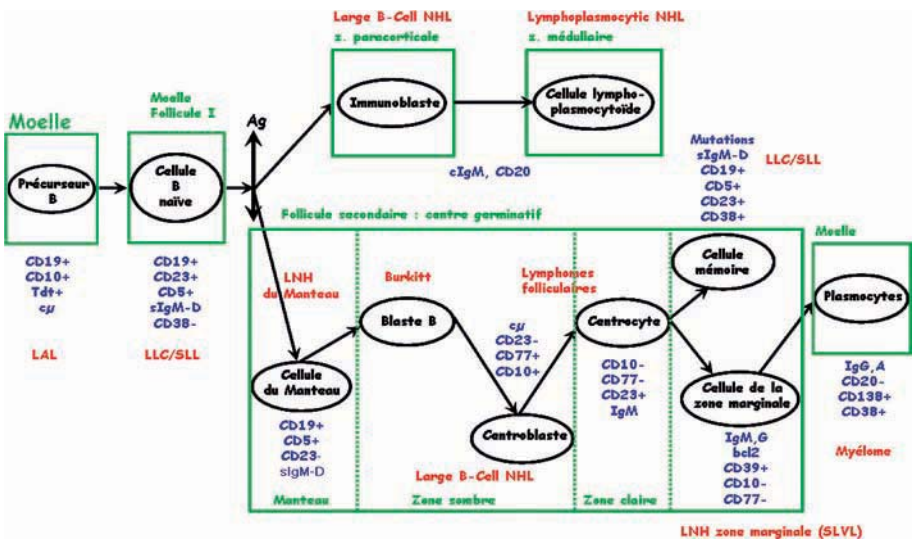


Figure 16.2 : Différenciation du tissu lymphoïde B normal et origine des différentes hémopathies lymphoïdes B

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LLC/SLL : leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytique ; LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules

C'est le myélome multiple qui est ensuite l'entité la plus fréquente. Cette pathologie est parfois précédée par une sécrétion d'immunoglobuline

monoclonale bénigne sans traduction clinique et la distinction avec un stade précoce et indolent d'un myélome est parfois délicate à faire. Les formes plus avancées ont un retentissement clinique particulier marqué souvent par une atteinte osseuse à type de lyse osseuse, une insuffisance rénale et une hypercalcémie. Des anomalies cytogénétiques ont été décrites dans les plasmocytes malins qui sont de mauvais pronostic comme les délétions du 13q14 et du 17p13 (Konigsberg et coll., 2000). De nouvelles prises en charge thérapeutiques ont été décrites ces dernières années utilisant notamment la thalidomide et le bortezomib (Velcade®) (Singhal et coll., 1999) cependant l'affection reste encore d'assez mauvais pronostic avec une survie relative de 42 % à 5 ans (Bossard et coll., 2007).

Les autres entités les plus fréquentes sont les lymphomes B diffus à grandes cellules dont il existe différentes formes histologiques avec des phénotypes immunologiques particuliers. Les nouvelles techniques d'étude d'expression génique par *DNA micro-array* ont permis de distinguer trois catégories distinctes : des prolifération ayant un profil d'expression génique identique à celui de cellules du centre germinatif, des prolifération dont le profil est au contraire semblable à celui des cellules lymphoïdes B sanguines activées et des prolifération intermédiaires (Alizadeh et coll., 2000). Ces proliférations sont le plus souvent agressives mais elles ont une chimio-sensibilité assez importante qui leur permet d'avoir un pronostic globalement moins inquiétant. Les éléments pronostiques essentiels sont l'âge, le taux de lacticodéshydrogénase (LDH), le *Performance Status*, le stade clinique et la localisation extra ganglionnaire regroupés dans un système de score international (Armitage et coll., 1998).

Les lymphomes folliculaires sont aussi relativement fréquents. Sur le plan histologique, on distingue trois grades en fonction de la proportion respective de centrocytes et de centroblastes. Le diagnostic différentiel est parfois difficile entre un grade 3 et un lymphome B diffus à grandes cellules d'autant que la transformation d'un lymphome folliculaire en lymphome B diffus à grandes cellules n'est pas rare. Les lymphomes folliculaires sont caractérisés dans près de 80 % des cas par la translocation (14 ; 18) (q32 ; q21) (Horsman et coll., 1995). Une trisomie 7 ou 18, une anomalie en 3q27 ou en 6q23-26 ou du 17p peuvent être présentes, les deux dernières étant associées à un mauvais pronostic (Tilly et coll., 1994). Sur le plan génique, il existe des réarrangements du gène *BCL2* dans 80 % des cas, des mutations ou des réarrangements de *BCL6*. Ces lymphomes sont ceux qui ont pour l'instant bénéficié des progrès les plus marquants en terme de prise en charge thérapeutique avec la mise au point d'anticorps humanisés dirigés spécifiquement contre des antigènes exprimés sur les cellules lymphoïdes B comme le CD20 ou le CD52 (Plosker et Figgitt, 2003).

Les autres formes de lymphomes sont moins fréquentes (tableau 16.II). Certaines sont très caractéristiques comme le lymphome de Burkitt dans

lequel il existe un aspect cytologique particulier des cellules malignes, un phénotype de cellules B mûres avec expression du CD10, une anomalie cytogénétique et moléculaire impliquant le gène *MYC* en 8q24 et les gènes des chaînes lourdes ou légères des immunoglobulines en 14q32, en 2q11 ou en 22q11. Cette prolifération de cellules du centre germinatif est très souvent associé au virus d'Epstein-Barr (EBV) qui est retrouvé dans tous les cas endémiques africains mais dans moins de 30 % des cas sporadiques rencontrés dans les autres régions du monde (Anwar et coll., 1995 ; Tao et coll., 1998). Les lymphomes du manteau sont développés à partir des cellules du manteau du centre germinatif qui ne présentent pas de mutation des zones variables des gènes des immunoglobulines. Leur phénotype immunologique est proche de celui de la leucémie lymphoïde chronique B et on retrouve dans 75 % des cas une translocation (11 ; 14)(q32 ; q32) qui entraîne la juxtaposition des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines et de la cycline D1 responsable d'une hyperexpression de cette molécule (Vandenberghe et coll., 1991).

Hémopathies lymphoïdes T

Les prolifération lymphoïdes T sont plus rares dans les pays de l'Ouest. La principale entité est le mycosis fungoïde qui est une prolifération de lymphocytes T CD4+ de localisation cutanée, suivie par les lymphomes T périphériques qui regroupent de toute évidence de nombreuses entités distinctes. Un tableau est là aussi très caractéristique, il s'agit de la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL) qui est diagnostiquée dans les populations issues du sud de l'archipel japonais et des Caraïbes et qui est dûe à l'infection par le virus HTLV-1 (Shimoyana, 1991).

Lymphomes de Hodgkin

Les maladies de Hodgkin sont maintenant considérées comme des lymphomes depuis que l'on connait l'origine lymphoïde B des cellules malignes dont la présence définit cette maladie. En effet, les lymphomes de Hodgkin sont définis par la présence de rares cellules de Reed-Sternberg ou de Hodgkin. Ces cellules anormales entrainent une réaction lymphocytaire non maligne dont la nature permet de classer les différentes formes. La dernière classification distingue ainsi deux grandes catégories : les formes classiques des lymphomes de Hodgkin dont on connait quatre entités et les lymphomes hodgkiniens nodulaires à prédominance lymphocytaire connus sous le nom de paragranulome. Les lymphomes de Hodgkin sont des affections dont l'incidence dans le temps est très stable ce qui les oppose aux lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) qui sont en augmentation constante depuis plus de 30 ans et qui se classent maintenant au 7^{e} rang des cancers humains.

Lymphomes non hodgkiniens

Les lymphomes non hodgkiniens sont classiquement regroupés en lymphomes malins agressifs (lymphomes ganglionnaires ou extraganglionnaires ayant une présentation agressive) et en lymphomes non hodgkiniens indolents. Ils sont mentionnés dans le tableau 16.II selon leur phénotype B ou T.

Bibliographie

ALIZADEH AA, EISEN MB, DAVIS RE, MA C, LOSSOS IS, et coll. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000, **403** : 503-511

ANDERSON KC. New drugs for multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006, **8** : 592-594

ANWAR N, KINGMA DW, BLOCH AR, MOURAD M, RAFFELD M, et coll. The investigation of Epstein-Barr viral sequences in 41 cases of Burkitt's lymphoma from Egypt: epidemiologic correlations. *Cancer* 1995, **76** : 1245-1252

ARMITAGE JO, WEISENBURGER DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998, **16** : 2780-2795

BENE MC, CASTOLDI G, KNAPP W, LUDWIG WD, MATUTES E, et coll. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995, **9** : 1783-1786

BORTHAKUR G, CORTES JE. Imatinib mesylate in the treatment of chronic myelogenous leukemia. Int J Hematol. 2004, **79** : 411-419

BOSSARD N, VELTEN M, REMONTET L, BELOT A, MAAROUF N, et coll. Survival of cancer patients in France: A population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer* 2007, **43** : 149-160

CRESPO M, BOSCH F, VILLAMOR N, BELLOSILLO B, COLOMER D, et coll. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003, **348** : 1764-1775

EVAN GI, VOUSDEN KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001, **411** : 342-348

GERMING U, STRUPP C, KUNDGEN A, BOWEN D, AUL C, HAAS R, GATTERMANN N. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004, **89** : 905-910

GHIA P, STAMATOPOULOS K, BELESSI C, MORENO C, STELLA S, et coll. Geographic patterns and pathogenetic implications of IGHV gene usage in chronic lymphocytic leukemia: the lesson of the IGHV3-21 gene. *Blood* 2005, **105** : 1678-1685

GREENBERG P, COX C, LEBEAU MM, FENAUX P, MOREL P, et coll. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997, **89** : 2079-2088 Erratum in: *Blood* 1998, **91** : 1100

HORSMAN DE, GASCOYNE RD, COUPLAND RW, COLDMAN AJ, ADOMAT SA. Comparison of cytogenetic analysis, southern analysis, and polymerase chain reaction for the detection of t(14 ; 18) in follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1995, **103** : 472-478

JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, VARDIMAN JW. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2001

JAMES C, UGO V, LE COUEDIC JP, STAERK J, DELHOMMEAU F, et coll. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005, **434** : 1144-1148

KLEIN U, TU Y, STOLOVITZKY GA, MATTIOLI M, CATTORETTI G, HUSSON H, et coll. Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells. *J Exp Med* 2001, **194** : 1625-1638

KONIGSBERG R, ZOJER N, ACKERMANN J, KROMER E, KITTLER H, et coll. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000, **18** : 804-812

KUPPERS R, KLEIN U, HANSMANN ML, RAJEWSKY K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 1999, **341** : 1520-1529

MAYNADIE M, VERRET C, MOSKOVTCHENKO P, MUGNERET F, PETRELLA T, CAILLOT D, CARLI PM. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br J Cancer* 1996, **74** : 288-290

NOWELL PC, HUNGERFORD DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst* 1960, **25** : 85-109

PLOSKER GL, FIGGITT DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003, **63** : 803-843

SHIMOYAMA M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991, **79** : 428-437

SINGHAL S, MEHTA J, DESIKAN R, AYERS D, ROBERSON P, et coll. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999, **341** : 1565-1571

TAO Q, ROBERTSON KD, MANNS A, HILDESHEIM A, AMBINDER RF. Epstein-Barr virus (EBV) in endemic Burkitt's lymphoma: molecular analysis of primary tumor tissue. *Blood* 1998, **91** : 1373-1381 Erratum in: *Blood* 1998, **91** : 3091

TILLY H, ROSSI A, STAMATOULLAS A, LENORMAND B, BIGORGNE C, et coll. Prognostic value of chromosomal abnormalities in follicular lymphoma. *Blood* 1994, **84** : 1043-1049

VANDENBERGHE E, DE WOLF-PEETERS C, VAN DEN OORD J, WLODARSKA I, DELABIE J, et coll. Translocation (11;14): a cytogenetic anomaly associated with B-cell lymphomas of non-follicle centre cell lineage. *J Pathol* 1991, **163** : 13-18

VASCONCELOS Y, DAVI F, LEVY V, OPPEZZO P, MAGNAC C, et coll. Binet's staging system and VH genes are independent but complementary prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003, **21** : 3928-3932

17

Incidence et mortalité chez l'adulte

Les hémopathies malignes regroupent des entités très distinctes issues soit du tissu lymphoïde soit du tissu myéloïde. Les connaissances en termes de phénotype immunologique et davantage encore en termes de génétique ou de mécanismes moléculaires sont relativement récentes. Les classifications épidémiologiques n'ont pas pu les prendre en compte depuis un laps de temps assez long pour permettre d'avoir, à partir des registres généraux de cancer, des données précises d'incidence et de mortalité pour chaque entité. Les données généralement publiées regroupent ces entités par grandes catégories. Les seules données plus précises sont issues des rares registres spécialisés.

Incidence

Selon les données du Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or, sur une période d'enregistrement de 22 ans (1980-2001), les hémopathies malignes ont un taux d'incidence standardisé de 25,5/100 000 avec des variations importantes selon les différentes catégories. Ainsi les hémopathies myéloïdes dans leur ensemble ont une incidence de 10,6 et les hémopathies lymphoïdes ont une incidence de 17,4. Les différents taux d'incidence selon la classification OMS sont exposés dans le tableau 17.I.

La comparaison de ces chiffres avec ceux d'autres registres de cancer montrent que les lymphomes malins non hodgkiniens sont de loin les affections hématologiques malignes les plus fréquentes devant les leucémies lymphoïdes chroniques sauf au Japon ; le myélome multiple sauf chez les noirs américains où il occupe la deuxième place, puis les leucémies myéloïdes. Cet ordre est sensiblement identique chez l'homme et chez la femme (figure 17.1). Chez l'adulte, les hommes sont toujours plus atteints que les femmes avec un *sex ratio* voisin de 2 et on observe une augmentation de l'incidence avec l'âge pour toutes les hémopathies (Remontet et coll., 2003a). Cependant, dans le lymphome de Hodgkin on observe un pic d'incidence chez l'adulte jeune entre 20 et 30 ans puis une nouvelle augmentation à partir de 65-70 ans.

Les données sur les syndromes myéloprolifératifs chroniques sont peu nombreuses. Les résultats du *Leukemia Research Fund* entre 1984 et 1993 et

ceux du Registre de la Tamise entre 1999 et 2000 donnent des chiffres voisins de ceux de la Côte d'Or (Mc Nally et coll., 1997 ; Phekoo et coll., 2006). Il en est de même de l'incidence des syndromes myélodysplasiques entre les différents registres spécialisés qui ont des données suffisantes en Grande-Bretagne, en Allemagne et en France (Aul et coll., 1992 ; Maynadié et coll., 1996 ; Mc Nally et coll., 1997).

L'évolution de l'incidence des hémopathies malignes est marquée par une augmentation de l'incidence des hémopathies lymphoïdes matures, en particulier des lymphomes malins non hodgkiniens et du myélome multiple. Les chiffres du réseau Francim sur la période 1978-2000 objectivent cette augmentation retrouvée aux États-Unis (*SEER program*) (figure 17.2). Cette augmentation touche aussi bien l'homme que la femme (tableau 17.II). Le lymphome de Hodgkin reste quand à lui à peu près stable. Pour la LLC (leucémie lymphoïde chronique), on observe une diminution faible de l'incidence entre 1980 et 2000, principalement due à une meilleure précision du diagnostic depuis le développement des techniques de cytométrie en flux. Les syndromes myélodysplasiques qui sont des maladies qui touchent le sujet âgé et qui pourraient augmenter du fait du vieillissement de la population, ont des incidences qui sont à peu près stables sur la période considérée (Maynadié et coll., 1996 ; Germing et coll., 2004).

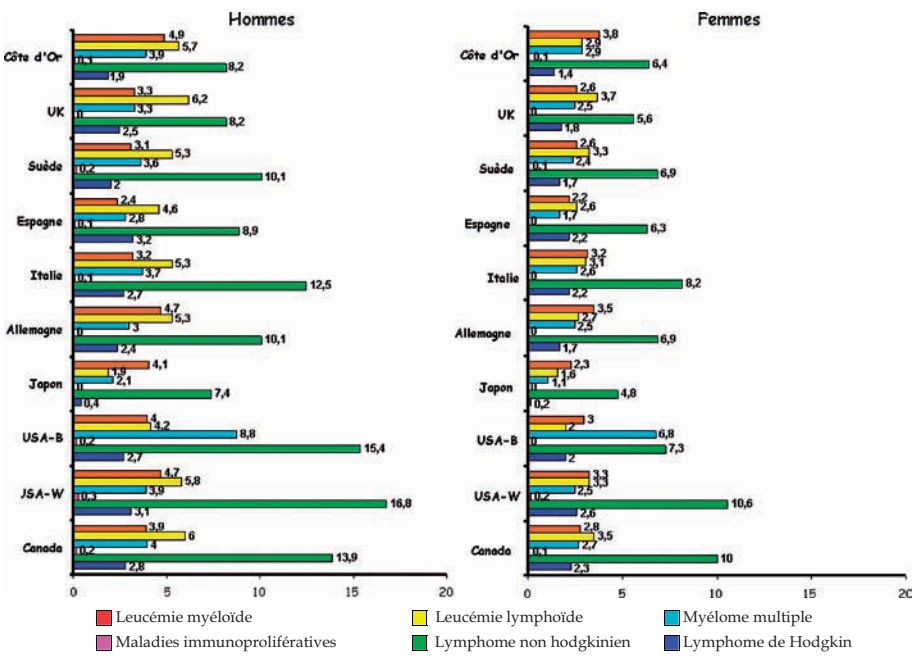


Figure 17.1 : Incidence des différentes catégories d'hémopathies malignes chez l'homme et chez la femme dans différentes régions du monde (Parkin et coll., 2002)

Tableau 17.I : Taux d'incidence annuels par 100 000 habitants brut (TI) et standardisés sur l'âge (ASR - standardisation sur la population mondiale) des hémopathies malignes de l'adulte, et répartition annuelle par sexe des cas (N) en France (Registre de Côte d'Or, 1980-2003)

Hémopathie	Hommes			Femmes			Total			
	N	TI	ASR	N	TI	ASR	N	TI	ASR	*Sex ratio*
Syndromes myéloprolifératifs chroniques	12	5,1	3,7	11	4,2	2,6	23	9,3	6,3	1,42
Thrombocytémie essentielle	4	1,6	1,1	5	2,0	1,2	9	1,8	1,2	0,91
Polyglobulie de Vaquez	2	0,9	0,7	2	0,9	0,6	5	0,9	0,6	1,16
Splénomégalie myéloïde	2	0,9	0,6	1	0,4	0,2	3	0,6	0,4	3
Leucémie myéloïde chronique	4	1,5	1,2	2	0,8	0,6	6	1,1	0,9	2
Syndrome myélodysplasique	12	5,2	3,0	9	3,7	1,5	22	4,4	2,1	2,06
Leucémie aiguë myéloïde	8	3,2	2,4	8	3,2	2,1	16	3,2	2,2	1,12
Leucémie aiguë lymphoïde	3	1,3	1,7	3	1,1	1,6	6	1,2	1,6	1,10
Lymphome de Hodgkin	7	2,8	2,3	5	1,9	1,8	12	2,3	2,0	1,27
Hémopathies lymphoïdes matures	61	25,5	17,7	53	20,7	11,6	114	22,4	13,8	1,52
Lymphomes non Hodgkiniens	27	11,4	8,4	25	9,7	5,9	52	10,5	7,0	1,4
Leucémie lymphoïde chronique	15	6,2	4,1	12	4,6	2,4	27	5,4	3,1	1,75
Myélome multiple	12	4,8	3,2	12	4,8	2,4	24	4,8	2,7	1,35
Maladie de Waldenström	3	1,4	0,8	2	0,8	0,4	5	1,1	0,6	2
Mycosis fongoïde	2	0,8	0,5	1	0,4	0,3	3	0,6	0,4	1,67
Total	104	43,3	30,9	89	34,9	21,2	193	42,8	28	1,46

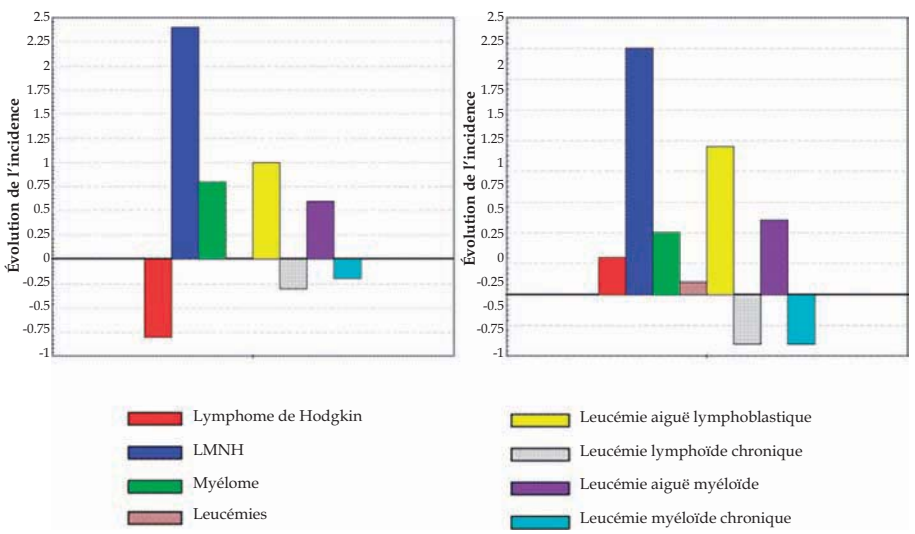


Figure 17.2 : Évolution de l'incidence des principales catégories d'hémopathies malignes aux États-Unis entre 1973 et 2002 (www.seer.cancer.gov/canques)

Tableau 17.II : Évolution des taux d'incidence des hémopathies malignes en France selon les données du réseau Francim (Remontet et coll., 2003b)

		Taux pour 100 000			
		1980	1990	2000	Taux annuel moyen d'évolution (%)
Lymphome non hodgkinien	Hommes	6,3	9,2	13,3	+3,8
	Femmes	4,1	5,7	7,8	+3,5
Lymphome de Hodgkin	Hommes	2,9	2,6	2,2	−1,4
	Femmes	2,1	2,0	2,2	−0,5
Myélome multiple	Hommes	2,4	3,1	4,0	+2,7
Maladie immunoprolifération	Femmes	1,8	2,2	2,5	+2,0
Leucémie aiguë	Hommes	3,2	2,9	3,2	+1,5
	Femmes	2,6	2,9	3,2	+0,9
Leucémie lymphoïde chronique	Hommes	3,3	2,8	2,4	−1,5
	Femmes	1,6	1,6	1,6	−0,02

Mortalité

En 2003, le CépiDC a enregistré 9 625 décès par hémopathie maligne (leucémies, myélomes multiples, maladies de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens ou hémopathies malignes non précisées) en France métropolitaine[14]. Trois décès sur 4 surviennent après 64 ans (70 % pour les hommes et 80 % pour les femmes). Le taux de décès standardisé sur l'âge est de 14,8 pour 100 000 habitants, (4,4 avant 65 ans et 74,7 après 65 ans). Il existe une surmortalité masculine (taux augmenté de 50 % chez les hommes) quel que soit l'âge. L'effectif annuel de décès par hémopathies malignes a plus que doublé en 30 ans, passant de 4 000 au début des années 1970 à 9 500 au début des années 2000. L'évolution est semblable chez les hommes et chez les femmes. Mais cette augmentation n'a concerné que les décès observés chez les personnes âgées alors, qu'avant 65 ans, le nombre de décès a très peu varié dans le temps (tableau 17.III, figure 17.3). De plus, la progression des effectifs de décès s'est ralentie avec le temps (pour les sujets de plus de 64 ans : +60 % dans les années 1970 et +10 % dans la période la plus récente).

14. Les données de mortalité française ont été fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm.

Tableau 17.III : Effectifs et taux de décès par hémopathies malignes selon le sexe et l'âge entre 1973 et 2003 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		≥ 65 ans	
	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]
Total						
1973	4 718	9,7	2 321	5,4	2 397	34,1
1983	6 382	12,3	2 424	5,2	3 958	53,2
1993	8 106	14,0	2 403	4,9	5 703	66,4
2003	9 625	14,8	2 288	4,4	7 337	74,7
Hommes						
1973	2 533	11,9	1 413	6,7	1 120	42,0
1983	3 339	15,6	1 438	6,2	1 901	69,5
1993	4 175	17,8	1 414	5,9	2 761	86,7
2003	5 015	19,0	1 396	5,4	3 619	97,4
Femmes						
1973	2 185	7,9	908	4,2	1 277	29,4
1983	3 043	10,1	986	4,2	2 057	44,0
1993	3 931	11,5	989	4,0	2 942	54,7
2003	4 610	11,9	892	3,4	3 718	61,1

[a] Taux de décès pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

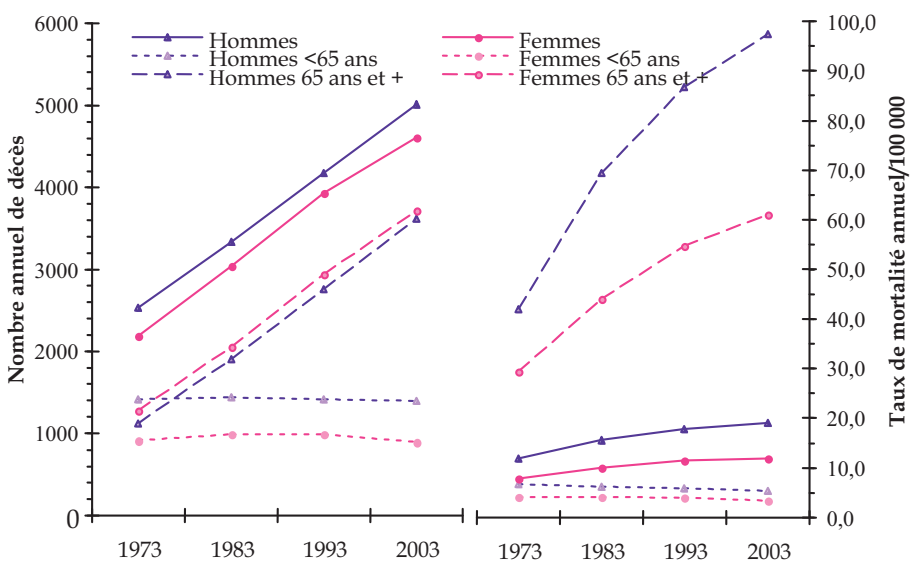


Figure 17.3 : Évolution de la mortalité par hémopathie maligne entre 1973 et 2003 (d'après CépiDc-Inserm)

Le taux de décès standardisé par l'âge a progressé, le taux de décès passant de 9,7 à 14,8 pour 100 000 entre 1973 et 2003, soit une augmentation globale de +70 %. La hausse ne concerne que les décès survenus à plus de 65 ans et elle est du même ordre pour les hommes et les femmes.

Le taux de décès le plus élevé est observé pour les lymphomes non hodgkiniens, suivi par les leucémies et les myélomes. Un taux environ 10 fois moins élevé est observé pour les lymphomes hodgkiniens. Une augmentation de la mortalité est constatée entre 1973 et 2003 pour les lymphomes non hodgkiniens (tableau 17.IV).

Tableau 17.IV : Effectifs et taux de décès par type d'hémopathie maligne pour les sujets de 15 ans et plus entre 1973 et 2003 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Hommes		Femmes		Total	
	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]
Lymphome de Hodgkin						
1973	454	2,6	279	1,3	733	1,9
1983	265	1,4	212	0,9	477	1,1
1993	172	0,8	108	0,4	280	0,6
2003	162	0,7	115	0,4	277	0,5
Lymphome non hodgkinien						
1973	664	4	508	2,3	1 172	3
1983	1 158	6,7	991	4	2 149	5,1
1993	1 877	9,9	1 761	6,3	3 638	7,8
2003	2 194	10,3	1 920	6,1	4 114	7,8
Myélome						
1973	491	3	591	2,6	1 082	2,8
1983	747	4,6	870	3,5	1 617	3,9
1993	974	5,4	980	3,5	1 954	4,1
2003	1 179	5,6	1 289	4	2 468	4,6
Leucémie						
1973	743	4,5	675	3,1	1 418	3,6
1983	1 033	6	900	3,7	1 933	4,6
1993	1 074	5,6	1 026	3,7	2 100	4,5
2003	1 435	6,6	1 245	4,1	2 680	5,1

[a] Taux de décès pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

Bibliographie

AUL C, GATTERMANN N, SCHNEIDER W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992, **82** : 358-367

GERMING U, STRUPP C, KUNDGEN A, BOWEN D, AUL C, HAAS R, GATTERMANN N. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004, **89** : 905-910

MAYNADIE M, VERRET C, MOSKOVTCHENKO P, MUGNERET F, PETRELLA T, et coll. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br J Cancer* 1996, **74** : 288-290

MCNALLY RJ, ROWLAND D, ROMAN E, CARTWRIGHT RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the UK. *Hematol Oncol* 1997, **15** : 173-189

PHEKOO KJ, RICHARDS MA, MOLLER H, SCHEY SA; SOUTH THAMES HAEMATOLOGY SPECIALIST COMMITTEE. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica* 2006, **91** : 1400-1404

PARKIN DM, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, INTERNATIONAL ASSOCIATION OF CANCER REGISTRIES. Cancer incidence in Five Continents. Vol VIII. IARC Sc. Publ. N° 155, Lyon, France, 2002

REMONTET L, ESTEVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003a, **51** : 3-30

REMONTET L, BUEMI A, VELTEN M, JOUGLA P, ESTEVE J. Évolution de l'incidence et de la mortalite par cancer en France de 1978 à 2000. Invs 2003b : 217p

18

Incidence et mortalité chez l'enfant

Les hémopathies malignes se présentent de façon très différente chez l'enfant. Très majoritairement, elles se développent aux dépens des précurseurs des lignées lymphoïdes, avec une forte prépondérance de la lignée B.

Incidence

L'incidence annuelle des leucémies est de 43 cas par million, ce qui représente environ 470 nouveaux cas chaque année en France. Il s'agit presque uniquement de leucémies aiguës (tableau 18.I). Les LLC ne se voient pas chez l'enfant et les LMC sont extrêmement rares (0,5 cas par million et par an soit moins d'une dizaine de cas par an en France). Les LAL représentent environ 80 % des cas, et 75 % d'entre elles sont des LAL B.

La distribution des LAL B décrit un pic maximum à 2 ans, plus marqué chez les garçons que chez les filles, et encore nettement visible un peu après 6 ans. Le pic ne concerne que les LAL B dites communes, dont les cellules affichent les marqueurs des étapes précoces de la différenciation B. Le *sex ratio* est de 1,2 garçons pour 1 fille à partir de 2 ans. Les LAL T et les LAL de type Burkitt constituent respectivement 15 % et 4 % des leucémies.

L'incidence annuelle des lymphomes de Hodgkin est d'environ 7 cas par million (tableau 18.II). Moins de 10 % des lymphomes de Hodgkin surviennent avant l'âge de 5 ans et l'incidence augmente fortement avec l'âge. Le *sex ratio*, très élevé avant 10 ans (plus de 2 garçons pour 1 fille), devient proche de 1 à 15 ans.

Chez l'enfant, les lymphomes non hodgkiniens présentent majoritairement une cytologie de leucémie. Du reste, la règle internationale est de classer parmi les leucémies les lymphomes dont le myélogramme montre un envahissement médullaire de 25 % ou plus. Les lymphomes de Burkitt impliquent des cellules B matures et les lymphomes lymphoblastiques, des cellules des voies de

Tableau 18.I : Nombre annuel (N) des cas de leucémie et de syndrome myélodysplasique de l'enfant par âge et sexe et taux d'incidence annuels par million bruts (TI) et standardisés sur l'âge (ASR, population mondiale) (d'après le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant, 1990-1999)

	Garçons			Filles			Tous			
	N	TI	ASR	N	TI	ASR	N	TI	ASR	*Sex ratio*
< 1 an										
Leucémies	14	36,7		13	35,4		27	36,1		1,1
LAL	6	14,8		5	15,3		11	15,1		1,0
LAM	7	17,8		6	16,1		13	17,0		1,2
LMC	< 1	0,3		< 1	0,0		1	0,1		
LMMCJ	1	2,7		1	2,0		2	2,3		1,4
SMD	< 1	0,8		< 1	0,0		< 1	0,4		
1-4 ans										
Leucémies	112	74,8		93	65,3		205	70,2		1,2
LAL	97	64,7		78	55,0		175	59,9		1,.2
LAM	11	7,5		12	8,7		23	8,1		0,9
LMC	< 1	0,2		1	0,4		2	0,3		0,5
LMMCJ	2	1,5		1	0,5		3	1,0		3,3
SMD	1	0,4		1	0,4		2	0,.4		1,2
5-9 ans										
Leucémies	80	41,2		55	30,0		135	35,7		1,4
LAL	67	34,8		44	23,7		111	29,4		1,5
LAM	10	5,0		10	5,3		20	5,1		1,0
LMC	2	0,9		1	0,4		3	0,7		2,6
LMMCJ	< 1	0,1		< 1	0,1		< 1	0,1		2,0
SMD	1	0,4		0	0,2		1	0,3		1,8
10-14 ans										
Leucémies	55	27,6		39	20,9		94	24,3		1,4
LAL	40	20,2		27	14,4		67	17,4		1,5
LAM	12	5,9		10	5,4		22	5,6		1,1
LMC	2	0,9		1	0,7		3	0,8		1,3
LMMCJ	1	0,1		1	0,1		2	0,1		1,0
SMD	1	0,3		1	0,3		2	0,3		1,2
Total										
Leucémies	261	45,0	47,3	200	36,4	38,7	461	40,8	43,1	1,3
LAL	210	36,3	38,3	154	28,1	30,1	364	32,3	34,3	1,4
LAM	40	6,8	7,0	38	6,9	7,2	78	6,8	7,1	1,0
LMC	5	0,7	0,6	4	0,5	0,5	9	0,6	0,6	1,5
LMMCJ	4	0,6	0,7	2	0,3	0,3	6	0,5	0,5	2,3
SMD	2	0,4	0,4	1	0,3	0,3	3	0,3	0,3	1,6

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; LMMCJ : leucémie myélomonocytaire chronique juvénile ; SAI : sans autre indication ; SMD : syndrome myélodysplasique

Tableau 18.II : Nombre annuel (N) des cas de lymphomes (L) de l'enfant par âge et sexe et taux d'incidence annuels par million bruts (TI) et standardisés sur l'âge (ASR, population mondiale) (d'après le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant, 1990-1999)

	Garçons			Filles			Tous			
	N	TI	ASR	N	TI	ASR	N	TI	ASR	*Sex ratio*
0-4 ans										
L. non hodgkinien	14	7,5		8	4,3		22	6,0		1,8
Burkitt	8	4,3		3	1,4		11	2,9		3,2
LNH T	3	1,6		2	1,3		5	1,4		1,3
Autres	3	1,7		3	1,6		6	1,6		1,1
L. de Hodgkin	2	1,1		1	0,6		3	0,8		2,0
5-9 ans										
L. non hodgkinien	29	15,2		12	6,7		41	11,0		2,4
Burkitt	17	8,5		5	2,6		22	5,7		3,4
LNH T	5	2,4		2	1,2		7	1,8		2,0
Autres	7	4,2		5	2,8		12	3,5		1,6
L. de Hodgkin	13	6,9		6	3,4		19	5,2		2,2
10-14 ans										
L. non hodgkinien	28	14,2		12	6,6		40	10,5		2,3
Burkitt	12	5,9		3	1,9		15	4,0		3,2
LNH T	6	3,1		3	1,7		9	2,4		2,0
Autres	10	5,1		6	3,0		16	4,1		1,8
L. de Hodgkin	32	16,3		30	16,0		62	16,2		1,1
Total										
L. non hodgkinien	71	12,4	11,9	32	5,9	5,7	104	9,2	8,9	2,2
Burkitt	37	6,3	6,1	11	2,0	2,0	47	4,2	4,1	3,3
LNH T	14	2,4	2,3	7	1,4	1,4	22	1,9	1,9	1,8
Autres	20	3,7	3,5	14	2,5	2,4	35	3,1	3,0	1,6
L. de Hodgkin	47	8,3	7,4	37	6,8	6,0	84	7,6	6,7	1,3

différenciation B ou T. D'après les données du Registre national des hémopathies malignes de l'enfant, les lymphomes de Burkitt représentent environ la moitié des lymphomes non hodgkiniens et les lymphomes lymphoblastiques T et B, environ 20 % et 5 % des cas, respectivement. Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules constituent près de 15 % des cas et les lymphomes diffus à grandes cellules environ 10 % des cas. Les autres types de lymphome rencontrés chez l'adulte ne se voient pas chez l'enfant. L'incidence annuelle des lymphomes non hodgkiniens est de l'ordre de 9 cas par million.

L'incidence annuelle des leucémies et des lymphomes non hodgkiniens est stable en France depuis 1990. L'enregistrement des lymphomes de Hodgkin a débuté tardivement en France et nous n'avons pas de bonnes données sur leur évolution.

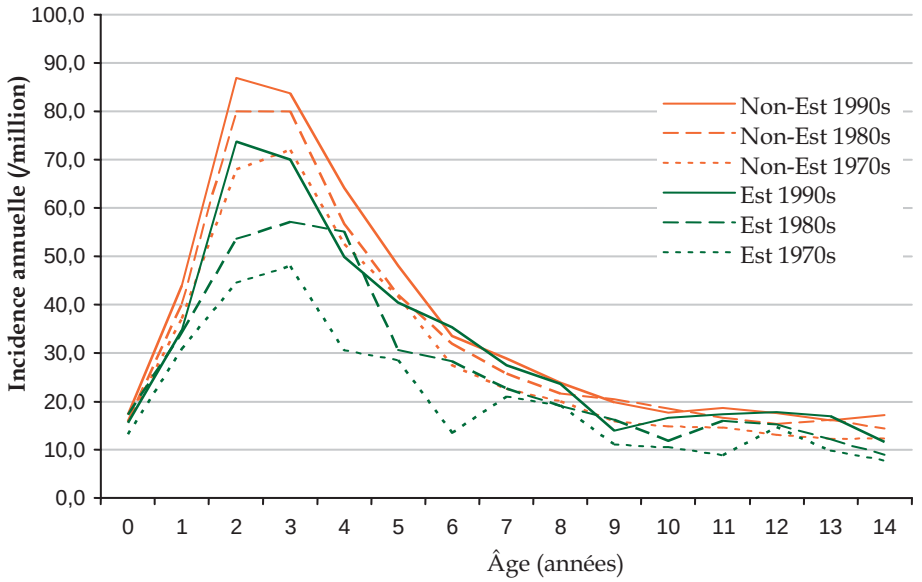


Figure 18.1 : Distribution de l'incidence des leucémies avec l'âge en Europe : évolution par période (années 1970s, 1980s et 1990s) dans les pays de l'Est de l'Europe (Estonie, Bélarus, Slovaquie, Hongrie, Slovénie, Turquie) et dans les autres pays couverts par le système ACCIS (Islande, Norvège, Danemark, Finlande, Grande-Bretagne, Irlande, Allemagne, France, Suisse, Espagne, Italie, Malte) (d'après ACCIS, Steliarova-Foucher et coll., 2004)

Les données européennes d'ACCIS (*Automated Childhood Cancer Information System*) montrent globalement une augmentation de l'incidence des hémopathies malignes (Steliarova-Foucher et coll., 2004), dont la part liée aux pratiques de prise en charge et d'enregistrement est vraisemblablement importante, même si elle reste difficile à estimer (figure 18.1).

En effet, les trois dernières décennies ont vu partout dans le monde l'enregistrement des cancers se développer et se standardiser, et de nombreuses sources de variation de l'enregistrement ont accompagné les variations temporelles. Par exemple, pour la région européenne d'ACCIS dite « région ouest » qui inclut l'Allemagne, la France, les Pays-Bas et la Suisse, l'intégralité des données 1978-1982 provenait des registres généraux de France (65 %), des Pays-Bas (26 %) et de Suisse (8 %). En revanche, au cours de la période 1993-1997, 85 % des données étaient fournies par le registre national allemand de cancers de l'enfant, 8 % par les registres pédiatriques français et 7 % par les registres généraux. Ainsi, la couverture des registres n'est pas identique au début et à la fin de la période 1978-1997 décrite dans les dernières publications d'ACCIS (Izarzugaza et coll., 2006). L'analyse des variations géographiques et temporelles d'incidence a l'immense intérêt d'amener les registres à se comparer et à réduire leurs sources de variation

artéfactuelles. Elle peut aussi donner des indications étiologiques. C'est l'augmentation progressive du pic d'incidence des leucémies avec le temps et les contrastes observés entre les pays les moins riches et les plus riches, également visibles en Europe (figure 18.1), qui ont fait évoquer la responsabilité de facteurs liés à l'hygiène (moindre exposition aux infections banales de l'enfance) dans les leucémies communes.

Mortalité

La survie, bien que globalement bonne, est extrêmement variable d'une hémopathie maligne à l'autre. D'après les données du Registre national des hémopathies malignes de l'enfant , la survie à 5 ans des lymphomes de Burkitt et des lymphomes de Hodgkin était supérieure à 90 % au cours des années 1990. Celle des LAL B était de l'ordre de 80 % tous âges confondus, celle des LAL T de 70 % et celle des LAM d'un peu moins de 60 %. Au sein des LAM, la survie à 5 ans des LAM3 (promyélocytaires) était relativement bonne (environ 80 %), alors que celle des LAM6 (érythrocytaires) et des LAM7 (mégacaryocytaires) était de l'ordre de 40 %. Le pronostic est plus sombre lorsque la leucémie survient avant l'âge de 1 an, quel que soit le type de leucémie.

Chaque année, on compte en France[15] un peu moins de 90 décès par hémopathie maligne avant l'âge de 15 ans, dont environ 75 par leucémie, moins de 5 par lymphome de Hodgkin, et environ 10 par lymphome non hodgkinien (tableau 18.III).

Tableau 18.III : Évolution du nombre de décès et du taux de décès standardisé sur l'âge (population mondiale) par hémopathie maligne chez l'enfant en France (d'après CépiDc-Inserm)

	Nombre de décès			Taux de décès standardisé (par million)		
	Leucémie	Lymphome de Hodgkin	Lymphome non hodgkinien	Leucémie	Lymphome de Hodgkin	Lymphome non hodgkinien
1973	229	9	73	1,9	0,1	0,6
1983	164	3	39	1,5	0	0,3
1993	109	2	23	1,0	0	0,2
2003	72	2	12	0,6	0	0,1

15. Les données de mortalité française ont été fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm.

Bibliographie

CLAVEL J, GOUBIN A, AUCLERC MF, AUVRIGNON A, WATERKEYN C, et coll. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 2004, **13** : 97-103

CLAVEL J, STELIAROVA-FOUCHER E, BERGER C, DANON S, VALERIANOVA Z. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006, **42** : 2037-2049

DESANDES E, CLAVEL J, BERGER C, BERNARD JL, BLOUIN P, et coll. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004, **43** : 749-757

GOUBIN A, AUCLERC MF, AUVRIGNON A, PATTE C, BERGERON C, et coll. Survival in France after childhood acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma (1990-2000). *Eur J Cancer* 2006, **42** : 534-541

IZARZUGAZA MI, STELIAROVA-FOUCHER E, MARTOS MC, ZIVKOVIC S. Non-Hodgkin's lymphoma incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006, **42** : 2050-2063

STELIAROVA-FOUCHER E, STILLER C, KAATSCH P, BERRINO F, COEBERGH JW, LACOUR B, PARKIN M. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* 2004, **364** : 2097-2105

19

Facteurs de risque chez l'adulte

Les hémopathies malignes regroupent un ensemble hétérogène de pathologies cancéreuses des cellules sanguines et de leurs précurseurs. Les facteurs de risque bien établis accréditent l'idée d'une hétérogénéité étiologique sous-jacente à cette diversité. Ceci n'exclut pas que plusieurs hémopathies puissent partager des facteurs de risque, notamment environnementaux.

Des agrégations familiales ont été décrites pour les différents types d'hémopathies malignes, et en particulier dans les LLC et les lymphomes. Les agrégations regroupent souvent plusieurs types d'hémopathies lymphoïdes. Des hémopathies malignes apparaissent également dans des maladies héréditaires comme l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Bloom, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Li et Fraumeni et la neurofibromatose de type 1. Ces facteurs familiaux sont à même d'expliquer une très faible proportion des cas.

De façon très schématique, les facteurs de risque environnementaux établis à l'heure actuelle opposent les hémopathies myéloïdes et lymphoïdes. Les expositions au benzène, aux radiations ionisantes à forte dose et aux chimiothérapies anticancéreuses (alkylants et inhibiteurs des topo-II-isomérases) sont des facteurs de risque bien établis et particulièrement bien décrits dans les leucémies aiguës myéloïdes tandis que les déficits immunitaires congénitaux ou acquis (Sida, traitements immunosuppresseurs) et les infections virales (EBV, HTLV1) ou bactériennes (*Helicobacter pylori*) favorisent le risque d'hémopathie maligne lymphoïde. La production de données quantitatives sur les expositions environnementales physiques et chimiques, la caractérisation plus fine des types d'hémopathie, l'augmentation de la taille des enquêtes ont conduit à nuancer un peu ce schéma, en suggérant par exemple le rôle du benzène dans certaines hémopathies lymphoïdes.

L'augmentation marquée de l'incidence des lymphomes non hodgkiniens au cours des 30 dernières années a conduit à s'interroger sur l'existence de facteurs de risque dont la prévalence aurait également augmenté parallèlement ou antérieurement, selon l'étape concernée du processus de cancérogenèse. Malgré les changements survenus au cours du 20e siècle en matière d'expositions professionnelles, de comportements, et d'infections, aucune hypothèse ne permet aujourd'hui d'expliquer une telle évolution de l'incidence.

Radiations ionisantes

Les radiations ionisantes ont été évoquées à propos des leucémies, des lymphomes non hodgkiniens et hodgkiniens et des myélomes multiples.

Leucémies

L'estimation du risque de leucémie associé à une exposition aux rayonnements ionisants nécessite le calcul de la dose délivrée à la moelle osseuse. Selon le type d'exposition (externe, ou interne), l'estimation des doses peut être entachée d'incertitudes plus ou moins importantes. Les cœfficients de dose peuvent être recherchés dans les documents produits par l'*Environmental Protection Agency* et l'*International Commission for Radiation Protection* (Eckerman et Ryman, 1993 ; ICRP, 1999).

Exposition externe

La leucémie a été le premier cancer à être associé à l'exposition externe aux rayonnements ionisants dans la cohorte des survivants de Hiroshima et Nagasaki (Folley et coll., 1952). De nombreuses autres études ont par la suite confirmé une augmentation du risque de leucémie avec l'exposition aux rayonnements ionisants, pour l'ensemble des leucémies à l'exclusion des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) (Ron, 1998 ; Unscear, 2000) et les leucémies de type T de l'adulte (Preston et coll., 1994).

La cohorte des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki inclut plus de 86 000 individus pour lesquels la dose a été estimée. Cette étude a apporté de nombreux résultats sur le risque radio-induit de leucémie, sur la base de données de mortalité et d'incidence (Pierce et coll., 1996 ; Preston et coll., 1994). Comparativement aux cancers solides, l'augmentation du risque de leucémie apparaît beaucoup plus tôt après l'exposition (quelques années au lieu de quelques dizaines d'années), et pour une dose donnée, l'augmentation du risque est beaucoup plus forte. L'excès de risque par unité de dose est plus élevé pour une exposition durant l'enfance qu'à l'âge adulte. De plus, l'excès de risque par unité de dose diminue avec l'âge atteint (ou avec le délai depuis l'exposition) (Preston et coll., 1994 ; Preston et coll., 2004).

Ces résultats ont été confortés par de nombreuses autres études, en particulier au sein de populations ayant été exposées pour des raisons médicales (Unscear, 2000 ; IARC, 2000). Les résultats récents issus de la cohorte des riverains de la rivière Tetcha en Oural (près de 30 000 individus suivis depuis 1950) confirment l'existence d'une relation dose effet pour les leucémies hors LLC associée à une exposition étalée dans le temps (Krestinina et coll., 2005 ; Ostroumova et coll., 2006). De même, une étude conjointe internationale des travailleurs de l'industrie nucléaire de 15 pays, portant sur

plus de 400 000 individus, suggère l'existence d'un risque de mortalité par leucémie associé à l'exposition externe cumulée durant l'activité professionnelle (Cardis et coll., 1995 et 2005).

Le modèle actuellement retenu pour l'estimation du risque radio-induit de leucémie repose sur une relation linéaire-quadratique entre la dose à la moelle osseuse et le risque de leucémie, et intègre les effets modifiants du sexe, de l'âge à l'exposition et du délai depuis l'exposition (Unscear, 2000 ; NRC, 2005).

Exposition au radon

Le seul effet actuellement reconnu de l'inhalation de radon est l'induction de cancer du poumon (IARC, 1988 et 2001 ; NRC, 1999). Néanmoins, des études dosimétriques récentes indiquent qu'une part de la dose due au radon et à ses descendants radioactifs peut être délivrée en dehors des poumons, en particulier à la moelle osseuse (Rommens et coll., 2000 ; Kendall et Smith, 2002).

Une revue des études épidémiologiques effectuées sur le sujet a été publiée en 2001 (Laurier et coll., 2001). Une association entre la concentration de radon dans l'habitat et le risque de leucémie, est régulièrement retrouvée dans les études écologiques. Une analyse conjointe des données de mortalité de 11 cohortes de mineurs n'avait pas conclut à une association entre l'exposition au radon et le risque de leucémie (Darby et coll., 1995). Une analyse récente des données de la cohorte des mineurs d'uranium tchèques indique un excès de décès par leucémie, associé à la durée d'exposition et à la dose à la moelle osseuse. Néanmoins, cette association semble plutôt être due à l'exposition externe et aux poussières d'uranium présentes dans les mines, et peu au radon (Tomasek et Malatova, 2006). Une autre étude, de type cas-cohorte, portant sur des données d'incidence chez les mineurs d'uranium tchèques, a conclu à une association entre l'exposition au radon et le risque de leucémie (y compris LLC), mais elle ne permettait pas de considérer les autres sources d'exposition présentes dans les mines (Rericha et coll., 2006). Une étude cas-témoins de grande taille portant sur les mineurs d'uranium allemands, ne montre pas d'association entre l'exposition au radon et le risque de leucémie (Mohner et coll., 2006).

En conclusion, l'existence d'un risque de leucémie associé à l'inhalation de radon n'est pas démontrée. Des recherches complémentaires sont nécessaires, en particulier en tenant compte des différentes sources d'exposition aux rayonnements ionisants.

Contaminations internes

Des excès de leucémies ont été observés chez des patients ayant reçu des injections de Thorotrast (produit de contraste utilisé en diagnostic médical) (van Kaick et coll., 1999). Néanmoins, à l'exception de ces études comprenant des

individus ayant reçu des doses très élevées, peu d'autres études ont montré un risque de leucémie associé à des expositions internes (Unscear, 2000). Une étude récente portant sur les travailleurs du nucléaire (*Rocketdyne Atomics International*) (Ritz et coll., 1999) aux États-Unis montre un risque élevé de mortalité par leucémies. Néanmoins, il ne ressort pas d'association statistique avec la dose due aux contaminations internes (principalement uranium et plutonium) (Boice et coll., 2006).

Études en zones à radioactivité élevée

À partir des années 1970, des études épidémiologiques ont été lancées dans des régions à « haut niveau de radioactivité naturelle », en particulier dans les régions du Yangjiang (Chine) et du Kerala (Inde). Ces études n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de leucémie (Wei, 1997 ; Krishnan Nair, 1999). Néanmoins, l'essentiel des études mises en place dans les régions à forte radioactivité naturelle repose sur la comparaison de taux d'incidence ou de mortalité entre les habitants de zones « exposées » et les habitants de zones témoins, et il n'est pas sûr que ces études aient la capacité de mettre en évidence une augmentation faible du risque.

Lymphomes non-hodgkiniens

Peu d'informations sont disponibles dans la littérature épidémiologique sur les risques de lymphomes non-hodgkiniens (LNH). En effet, ces pathologies sont rarement considérées spécifiquement du fait des faibles effectifs (Unscear, 2000).

Une association entre l'exposition externe et le risque de LNH a été observée chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki chez les hommes, mais pas chez les femmes (Preston et coll., 1994). Les résultats des études portant sur des expositions médicales sont discordants (Unscear, 2000 ; Hatcher et coll., 2001). De même, hormis quelques exceptions (Omar et coll., 1999), la majorité des études portant sur des expositions professionnelles ne montrent pas d'augmentation du risque de LNH avec la dose (Unscear, 2000 ; Telle-Lamberton, 2005).

La revue de la littérature effectuée par l'Unscear en 2000 (Unscear, 2000) avait conclu à l'absence d'éléments suffisants pour démontrer l'existence d'une association entre l'exposition aux rayonnements ionisants et les LNH. Les études publiées depuis ne conduisent pas à modifier ce constat.

Lymphome de Hodgkin

Les éléments disponibles dans la littérature épidémiologique n'indiquent pas d'association entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le risque de lymphome de Hodgkin (Unscear, 2000).

Myélome multiple

Une association entre l'exposition externe et le risque de LNH a été observé chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki pour les données de mortalité (Pierce et coll., 1996), mais pas pour les données d'incidence (Preston et coll., 1994). Les résultats des études portant sur des expositions médicales ne sont pas cohérents (Ron, 1998). Plusieurs études conduites chez des travailleurs du nucléaire ont montré des excès de mortalité par myélome multiple, et certaines indiquent une augmentation du risque avec la dose (Cardis et coll., 1995 ; Omar et coll,. 1999 ; Baysson et coll., 2000 ; Iwasaki et coll., 2003 ; Telle-Lamberton, 2005).

La revue de la littérature effectuée par l'Unscear en 2000 avait conclu à l'existence d'éléments limités pour supporter l'hypothèse d'un risque radioinduit de myélome multiple. Les études publiées depuis renforcent cette hypothèse, sans pour autant fournir un modèle de relation dose-effet.

Radiations non ionisantes

Les effets des champs électriques et magnétiques et des UV ont été recherchés respectivement sur les leucémies et lymphomes non hodgkiniens.

Champs électriques et magnétiques

Les champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence (CEM-EBF) sont générés à proximité de caténaires, transformateurs et appareils électriques dans lesquels passe du courant électrique alternatif 50 Hz (ou 60 Hz en Amérique du Nord). Les CEM-EBF ont été classés comme possiblement cancérogènes (2B) par le Circ en 2002, essentiellement sur la base des résultats obtenus chez les enfants. En revanche, chez les adultes, les éléments disponibles n'indiquent pas d'effets des CEM-EBF sur le risque de leucémie (IARC, 2002).

De nombreuses études ont étudié les risques associés aux expositions domestiques aux CEM-EBF. Néanmoins, celles-ci sont limitées, en particulier par l'absence de mesures individuelles des expositions, et ne produisent pas de résultats concordants (IARC, 2002). Une très large étude effectuée en Finlande n'a pas montré de risque accru de leucémie chez les individus résidant à moins de 500 m de lignes à haute tension (Verkasalo et coll, 1996). Les études effectuées sur des expositions professionnelles à partir des années 1980 n'ont pas non plus permis de dégager de tendance claire sur une association entre le risque de leucémie et l'exposition aux CEM-EBF. Une étude cas-témoin nichée au sein de 5 cohortes de grandes entreprises de production d'énergie électrique (incluant EDF en France) a montré un risque modéré : risque relatif de 1,4 (IC 95 % [0,85-2,10]) pour une exposition

supérieure à 16 µT.année *versus* inférieure à 4 µT.année. L'augmentation du risque relatif pour 10 µT.année était de 1,09 (IC 95 % [0,98-1,20]), à la limite de la significativité statistique, mais la variabilité des estimations de risque entre les 5 études limitait l'interprétation des résultats de l'étude conjointe (Kheifets et coll, 1999).

UV

L'hypothèse d'un rôle des UV solaires a été proposée pour tenter d'expliquer l'augmentation d'incidence des lymphomes non hodgkiniens au cours des 30 dernières années (Cartwright et coll., 1994). L'habitude de s'exposer aux UV a en effet progressé sur la même période, alors que la protection par la couche d'ozone diminuait. L'existence d'un gradient d'incidence Nord-Sud en Grande-Bretagne (Bentham et coll., 1996) et l'augmentation du risque de cancers cutanés chez les sujets atteints de lymphomes non hodgkiniens dans les pays scandinaves ont également été avancés en faveur de cette hypothèse (Adami et coll., 1995). Les résultats les plus récents des études écologiques et des études cas-témoins évoquent au contraire une association négative entre lymphome et exposition solaire (Hu et coll., 2004 ; Hughes et coll., 2004 ; Smedby et coll., 2005).

Benzène et solvants organiques

Le benzène a été très largement utilisé comme élément de base de nombreuses synthèses chimiques, comme diluant des encres, des peintures et des colles ou encore comme dégraissant. Les secteurs de l'industrie de la chaussure, de l'industrie chimique, de l'industrie du caoutchouc et de l'imprimerie ont donné lieu à de très fortes expositions. L'essence utilisée comme carburant contient 1 à 5 % de benzène et est aujourd'hui à l'origine d'expositions nettement plus faibles mais très fréquentes en population générale. La responsabilité du benzène dans les leucémies a été clairement établie sur des arguments expérimentaux et épidémiologiques (Austin, 1988). En France, les leucémies et les syndromes myéloprolifératifs survenant dans le cadre d'une exposition professionnelle au benzène peuvent être pris en charge comme maladie professionnelle (tableaux 4 du régime général et 19 du régime agricole).

Les questions de recherche qui demeurent sont celles des risques aux faibles doses, et de l'implication du benzène dans les différents sous-types d'hémopathie. Les données épidémiologiques qui ont permis d'établir la cancérogénicité du benzène pour l'homme proviennent de milieux de travail où l'exposition était particulièrement élevée (Rinsky, 1989). Cependant, les données des cohortes d'employés chinois (Hayes et coll., 1997) et australiens (Glass, 2003) ont mis en évidence un risque de leucémie associé à des

expositions au benzène beaucoup plus basses que celles qui avaient révélé le lien entre benzène et leucémie. Des polymorphismes des gènes codant pour les enzymes NQO1 et myélopéroxydase, qui favorisent l'hématotoxicité du benzène (Lan et coll., 2004), pourraient également favoriser sa cancérogénicité dans les populations plus faiblement exposées. Le benzène est clairement lié au risque de leucémie aiguë myéloïde, mais probablement aussi au risque de leucémie aiguë lymphoïde (Savitz et Andrews, 1997). L'implication du benzène dans les lymphomes et les myélomes est considérée comme improbable. Les méta-analyses semblent écarter un lien fort entre myélome multiple et exposition au benzène (Bezabeh et coll., 1996 ; Sonoda et coll., 2001). Une revue de la littérature a récemment conclu à l'absence de lien entre les expositions industrielles au benzène et les lymphomes non hodgkiniens, incriminant les coexpositions industrielles dans les liens positifs rapportés par certaines études (Lamm et coll., 2005).

Le rôle des solvants organiques autres que le benzène dans les hémopathies malignes a été largement étudié, mais la littérature reste discordante. Des études bien faites et de grande taille suggèrent une augmentation du risque de lymphome non hodgkinien associée à l'exposition aux solvants organiques (Dryver et coll., 2004 ; Fritschi et coll., 2005 ; Kato et coll., 2005 ; Miligi et coll., 2006) ou à des professions potentiellement exposées aux solvants (Mester et coll., 2006 ; Zheng et coll., 2002), sans toutefois faire ressortir le rôle d'une substance particulière. Une étude suédoise a mis en évidence une association non significative avec les solvants aromatiques (Dryver et coll., 2004), croissante avec le niveau d'exposition, et dans une étude italienne les solvants les plus associés étaient les solvants aromatiques dérivés méthylés du benzène, toluène et xylène (Miligi et coll., 2006). Une étude australienne a également montré une association entre les solvants autres que le benzène et les lymphomes non hodgkiniens, avec des *odds ratio* croissants avec le niveau de l'exposition (Fritschi et coll., 2005). Dans les 3 études, les associations étaient comparables pour les différents types de lymphome. Une méta-analyse a repris récemment les nombreuses publications sur l'exposition au trichloréthylène, solvant chloré largement utilisé comme nettoyant et dégraissant, et n'a pas pu réunir d'éléments suffisants en faveur d'un rôle causal de l'exposition dans la survenue des lymphomes non hodgkiniens (Mandel et coll., 2006).

Agriculture et exposition aux pesticides

De nombreuses études ont été publiées sur le risque d'hémopathie lié aux activités agricoles et à l'exposition à des produits phytosanitaires. En premier lieu, l'exercice du métier d'agriculteur semble associé à la survenue de plusieurs types d'hémopathies malignes lymphoïdes. Cette hypothèse a d'abord été évoquée devant des taux de mortalité par hémopathie maligne élevés

chez les agriculteurs (Blair et coll., 1985 ; Pearce et Reif, 1990). Parallèlement, les études, surtout cas-témoins, se sont multipliées et au total, l'association entre lymphomes non hodgkiniens et agriculture a fait l'objet d'une cinquantaine d'études en 20 ans. Une méta-analyse de 1998 indiquait que l'augmentation de risque associée au métier d'agriculteur, toutes expositions, toutes périodes et toutes méthodologies confondues était significative mais extrêmement faible (1,10 [1,03-1,19]), légèrement plus marquée pour les études cas-témoins (Khuder et coll., 1998). Les mêmes auteurs ont également publié des méta-analyses montrant un lien très modéré entre l'exercice du métier d'agriculteur et le risque de myélome multiple (Khuder et Mutgi, 1997) et de lymphome de Hodgkin (Khuder et coll., 1999).

Le métier d'agriculteur recouvre un ensemble de travaux et d'expositions variés, qui est très hétérogène à la fois au sein d'une population, entre populations et entre périodes. Agréger ces activités est probablement à l'origine de biais de classement majeurs et d'une sous-estimation des associations. Une autre source de sous-estimation des risques peut être l'utilisation d'une définition trop large des types d'hémopathies malignes. Les études réalisées au cours des 20 dernières années se sont attachées à préciser les expositions aux pesticides et à affiner les classements des hémopathies. Le rôle des pesticides, et tout particulièrement des herbicides phénoxyacétiques ou phytohormones qui ont été les herbicides les plus utilisés entre les années 1950 et 1980, a d'abord été évoqué en Suède (Hardell et coll., 1981). L'association a été retrouvée dans une étude américaine portant à la fois sur le lymphome non hodgkinien et le sarcome des tissus mous, chez les forestiers mais pas chez les agriculteurs (Woods et coll., 1987), et elle n'a pas été retrouvée dans une étude de Nouvelle-Zélande (Pearce et coll., 1985). Le *National Cancer Institute* (NCI) a mis en place 3 études cas-témoins dans des états ruraux des États-Unis, qui ont également mis en évidence l'association (Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990). Toutefois, une réanalyse de ces données a remis en question ces premiers résultats (De Roos et coll., 2003). Dans ces études, l'exposition aux insecticides, plus particulièrement aux organophosphorés et aux carbamates, était associée au risque de lymphome non hodgkinien (Waddell et coll., 2001 ; Zheng et coll., 2001 ; De Roos et coll., 2003). De la même façon, un lien entre leucémie lymphoïde chronique et exposition aux insecticides organophosphorés, notamment par application sur les animaux d'élevage, a été observé dans une étude réalisée dans le Minnesota et dans l'Iowa (Brown et coll., 1990). À la même époque, en Suède, une association forte a été observée entre exposition au DDT et leucémie lymphoïde chronique, l'étude étant réalisée sur des cas prévalents (Flodin et coll., 1988). Une association nette entre la leucémie à tricholeucocytes et l'activité d'agriculteur a été observée en France (Clavel et coll., 1996) et en Suède (Nordström et coll., 1997). Ces entités sont actuellement rattachées aux lymphomes non hodgkiniens. Trois études cas-témoins récentes consacrées aux lymphomes au sens large de l'ICD-O-3 ont également montré une association avec le métier d'agriculteur (van Balen et

coll., 2006 ; Mester et coll., 2006 ; Orsi et coll., 2007) ou d'horticulteur et de viticulteur (Costantini et coll., 2001). Enfin, une étude cas-témoins au sein de la cohorte de l'*American Cancer Society* a mis en évidence une association entre myélome multiple et utilisation professionnelle de pesticides en milieu agricole (Boffetta et coll., 1989). L'association n'a pas été retrouvée dans une étude en Iowa (Brown et coll., 1993) et dans une autre étude américaine fondée sur des registres, il existait une association avec l'utilisation importante de pesticides, plus marquée pour les utilisations agricoles de pesticides et pas d'association en revanche pour l'exercice d'agriculteur sans manipulation de pesticides (Demers et coll., 1993). Une étude plus récente a également trouvé une augmentation très modérée et significative du risque de myélome chez les utilisateurs de pesticides (Baris et coll., 2004). Une étude suédoise a mis en évidence une association avec l'utilisation de DDT et d'herbicides phénoxyacétiques (Eriksson et coll., 1992) et une étude cas-témoins italienne a montré une association avec l'arboriculture, connue pour être à l'origine de fortes expositions aux pesticides, et l'exposition aux insecticides organochlorés (Nanni et coll., 1998).

Les études sur les lymphomes non hodgkiniens du NCI ont été réanalysées après avoir recollecté les tumeurs pour environ la moitié des cas, recherché une translocation t(14 ;18) dans ces tumeurs et classé les malades en fonction de leur type de lymphome et de leur statut vis-à-vis de la t(14 ;18). Les deux études suggèrent que le lien entre pesticides et lymphomes non hodgkiniens pourrait être restreint aux lymphomes, folliculaires ou diffus à grandes cellules, porteurs de la translocation t(14 ;18) (Schroeder et coll., 2001 ; Chiu et coll., 2006). Des cohortes de sujets exposés aux pesticides ont été suivies dans plusieurs pays. Un excès modéré de lymphomes a été observé dans une cohorte d'agriculteurs canadiens (Morrison et coll., 1994) avec une tendance à l'augmentation du risque en fonction de la surface traitée par les herbicides. Un excès de mortalité par lymphome a également été observé chez des employés de l'industrie céréalière susceptibles d'avoir été exposés aux insecticides (Alavanja et coll., 1987). Un excès très modéré d'hémopathies malignes a également été rapporté dans certaines catégories d'activité au sein de cohortes d'agriculteurs suèdois (Wiklund et coll., 1995), norvégiens (Kristensen et coll., 1996) et finlandais (Pukkala et coll., 1997). Plusieurs études ont été réalisées sur des cohortes de sujets chargés, comme agriculteurs ou non, de l'épandage de pesticides. Une étude italienne a montré un petit excès de lymphomes (Corrao et coll., 1989), et l'étude hollandaise avait montré une augmentation franche du risque de myélome multiple parmi les sujets appliquant des herbicides (Swaen et coll., 1992), qui ne s'est pas confirmée ultérieurement (Swaen et coll., 2004). Dans l'*Agriculture Health Study* de Caroline du Nord, le risque de lymphome non hodgkinien apparaît plus élevé chez les sujets qui ont manipulé des insecticides organophosphorés (Lee et coll., 2004) et organochlorés (Purdue et coll., 2007). Dans une cohorte néozélandaise, la mortalité par myélome

multiple était accrue chez les manipulateurs d'herbicides phénoxyacétiques (Mannetje et coll., 2005).

Oxyde d'éthylène

L'oxyde d'éthylène est utilisé pour stériliser le matériel médical et dans l'industrie chimique, notamment pour la synthèse d'éthylène glycol. L'oxyde d'éthylène a été classé par le Circ parmi les cancérogènes certains (groupe 1) sur la base de données expérimentales convaincantes plus que sur les données épidémiologiques. En effet, les données chez l'homme sont peu nombreuses. Si les données de mortalité de cohortes conduites en Suède (Hagmar et coll., 1991) et aux États-Unis (Steenland et coll., 1991, Teta et coll., 1993), suggèrent une augmentation de la mortalité par tumeur hématopoïétique lymphoïde, une cohorte des États-Unis ne retrouve aucune association (Teta et coll., 1993).

Formaldéhyde

Les expositions professionnelles au formaldéhyde se rencontrent plus particulièrement chez les anatomopathologistes et les embaumeurs mais également en milieu industriel, dans la fabrication du papier et de certaines résines. Le formaldéhyde a été récemment réévalué par le Circ et classé parmi les cancérogènes certains (groupe 1), principalement à cause de son implication dans les cancers du nasopharynx (IARC, 2006). Une augmentation de la mortalité par leucémie a été observée dans des cohortes d'embaumeurs et d'anatomopathologistes (Collins et coll., 2004). En milieu industriel, les mises à jour récentes de deux études de cohorte des États-Unis suggèrent également une augmentation du risque de leucémie (Hauptmann et coll., 2003 ; Pinkerton et coll., 2004). Toutefois, leurs résultats restent discutables (Cole et coll., 2004), et une étude britannique a apporté des résultats négatifs (Coggon et coll., 2003). L'ensemble de ces éléments a conduit le Circ à considérer comme encore insuffisantes les preuves, bien que fortes, en faveur d'un rôle leucémogène du formaldéhyde (Cogliano et coll., 2005).

Butadiène 1,3

Le butadiène 1,3 est utilisé dans la fabrication des polymères dans l'industrie des caoutchoucs de synthèse et des latex. Il a été classé par le Circ dans le groupe 2A des cancérogènes probables, principalement du fait de sa

cancérogénicité établie chez l'animal (IARC, 1999). Les données chez l'homme proviennent des études de cohorte réalisées dans l'industrie de production de caoutchouc synthétique, qui ne sont pas très nombreuses et dans lesquelles les expositions sont généralement multiples et le Circ a estimé que les preuves du rôle leucémogène du butadiène chez l'homme étaient limitées. Une augmentation du risque de leucémie a été observée dans une grande cohorte nord-américaine de l'industrie du caoutchouc mais pas dans une autre cohorte exposée au monomère de butadiene 1,3 (Matanoski et coll., 1997 ; Acquavella et coll., 2001 ; Delzell et coll., 2001 ; Tsai et coll., 2001 ; Graff et coll., 2005 ; Sathiakumar et coll., 2005). Les mises à jour récentes de la cohorte nord-américaine confirment l'association observée auparavant (Sathiakumar et coll., 2005).

PCB et dioxines

Les observations impliquant les acides phénoxyacétiques dans le risque de lymphome non hodgkinien ont amené à s'interroger sur le rôle de dioxines qui contaminent ces herbicides organochlorés et qui sont immunotoxiques. Dans une étude cas-témoin au sein d'une cohorte de l'industrie phytosanitaire, des *odds ratio* élevés étaient associés aux expositions aux dioxines, plus marqués pour les expositions moyennes ou fortes, mais sans atteindre la signification statistique (Kogevinas et coll., 1995). Une revue récente des cohortes professionnelle a conclu à l'absence de risque démontré d'hémopathie maligne (Cole et coll., 2003). Ce point de vue a toutefois été fortement controversé au vu de la littérature récente (Steenland et coll., 2004), qui appuie le classement de l'exposition aux dioxines dans le groupe 1 des cancérogènes certains par le Circ en 1997 (IARC, 1997). Un excès d'hémopathies malignes, et notamment de leucémies myéloïdes, de lymphomes de Hodgkin et de lymphomes non hodgkiniens, a été observé dans les zones contaminées à la suite de l'accident de Seveso (Bertazzi et coll., 2001). Une étude écologique française a mis en évidence une augmentation d'incidence des lymphomes non hodgkiniens à proximité d'un incinérateur d'ordures ménagères générateur d'expositions aux dioxines (Viel et coll., 2000).

Une étude Suédoise a comparé les concentrations de PCB dans le tissu adipeux de 28 cas et 17 témoins et observé des *odds ratios* élevés, mais non significatifs, pour plusieurs types de PCB (Hardell et coll., 1995). De façon très intéressante, une équipe du NCI a récemment réalisé une étude cas-témoins sur 74 cas de lymphome non hodgkinien et 147 témoins appariés, au sein d'une cohorte constituée en 1974 dans laquelle du serum avait été conservé. Le dosage sérique de PCB était plus élevé chez les cas que chez leurs témoins, avec des *odds ratio* croissant avec la concentration en PCB (Rothman et coll., 1997).

Agents infectieux

Le rôle des agents infectieux a très souvent été évoqué et parfois confirmé dans l'apparition des hémopathies malignes d'origine lymphoïde mais pas de celles issues du tissu myéloïde.

Les agents infectieux responsables sont très divers mais on peut les regrouper en deux catégories selon leur mécanisme d'action : ceux qui sont responsables d'une activation lymphocytaire par le biais du récepteur à l'antigène et ceux qui contournent ce récepteur pour activer des mécanismes intrinsèques au lymphocyte. Parmi les premiers, on retrouve des bactéries comme *Helicobacter pylori* ou des virus comme le virus de l'hépatite C. Dans la seconde catégorie, il s'agit exclusivement de virus comme le HTLV-1 et l'EBV qui s'intègrent dans la cellule et qui se répliquent avec elle.

Dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, certaines entités sont la conséquence plus ou moins directe de l'infection par un agent infectieux identifié. C'est le cas du virus HTLV-1 qui a été le premier oncogène identifié et qui est responsable des cas de leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL). Le génome du virus intègre la cellule lymphoïde et provoque une expansion clonale des cellules infectées. Ce virus est présent dans la partie sud de l'archipel japonais, en Afrique intertropicale, aux Caraïbes et dans quelques zones d'Amérique centrale et du sud. Les études épidémiologiques ont montré très tôt que dans ces régions le risque de lymphome est très élevé (Clark et coll., 1985 ; Manns et coll., 1993).

Le rôle de l'infection par le virus de l'immunodéficience acquise humaine (VIH) est également indéniable dans l'apparition de lymphomes avec des SIR de 18,3 (8,39-34,8) pour le lymphome de Hodgkin, de 12,1 (2,5-35,4) pour le myélome, de 103 pour le lymphome de Burkitt et de 134 pour les lymphomes diffus à grandes cellules B (Grulich et coll., 1999 ; Mbulaiteye et coll., 2003). Ces lymphomes ont des localisations particulières : cérébrales, séreuses... comme dans les autres déficits immunitaires. Ils font actuellement partie de la définition du syndrome d'immunodéficience acquise (Raphaël et coll., 2001) et le traitement par trithérapie a fait considérablement diminuer le risque d'apparition (Navarro et Kaplan, 2006).

En 1994, le génome du virus HHV-8 a été découvert dans les cellules du sarcome de Kaposi (Chang et coll., 1994). Depuis, ce virus a été retrouvé et également reconnu responsable de la maladie de Castelman disséminée et de lymphomes des séreuses (Uphoff et coll., 1998). Il n'est pas reconnu comme facteur de risque dans les autres hémopathies lymphoïdes (De San José et coll. 2004).

Les résultats des études cas-témoins (Matsuo et coll., 2004 ; Nieters et coll., 2006) et de cohorte (Duberg et coll., 2005) sont nettement en faveur d'une augmentation du risque de lymphome chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C.

Le premier agent viral impliqué dans l'apparition d'hémopathie lymphoïde a été le virus d'Epstein Barr (EBV) qui a été retrouvé dans les cellules de quasiment tous les lymphomes de Burkitt en Afrique équatoriale et dans 20 % environ de ces mêmes lymphomes en Europe (Epstein et coll., 1964 ; de-Thé, 1985). Ce même virus a ensuite été associé au lymphome de Hodgkin puis retrouvé sous forme clonale dans près de 40 % des lymphomes de Hodgkin (Anagnostopoulos et coll., 1995 ; Glaser et coll., 1997 ; Weiss et coll., 1989). L'EBV a également été associé aux prolifération lymphoïdes B survenant en cas de déficit immunitaire comme dans les suites de greffe d'organe ou associé au VIH mais aussi à des lymphomes extra-nodaux T/NK de type nasal. Si le rôle de l'EBV est quasi certain dans l'apparition de ces diverses entités, ses mécanismes d'action restent encore débattus (Hsu et Glaser, 2000 ; Thorley-Lawson et Gross, 2004 ; Rochford et coll., 2005).

Deux bactéries sont des facteurs de risque reconnus d'hémopathie lymphoïde. Il s'agit d'*Helicobacter pylori* qui en entretenant une inflammation chronique de la muqueuse de l'estomac est responsable de l'apparition de lymphome Malt de l'estomac (Wotherspoon et coll., 1991 ; Parsonnet et coll., 1994). L'éradication de la bactérie entraîne d'ailleurs la régression du processus tumoral (Wotherspoon et coll., 1991). L'autre bactérie est *Borrelia burgdorferi* qui est retrouvée associée aux lymphomes cutanés en Europe mais pas aux États-Unis et en Asie (Garbe et coll., 1991 ; Wood et coll., 2001 ; Li et coll., 2003 ; Colli et coll., 2004).

D'autres agents sont suspectés d'être des facteurs de risque d'hémopathies lymphoïdes mais ces associations demandent à être confirmées. Il s'agit principalement de *Chlamydia psittaci* dans les lymphomes des annexes oculaires (Ferreri et coll., 2004 ; Rosado et coll., 2006) et de *Campylobacter jejuni* dans les maladies immuno-prolifératives de l'intestin (Lecuit et coll., 2004). Le rôle d'autres agents infectieux comme le SV40, le cytomégalo-virus (CMV) et *Chlamydia pneumoniae* a été suspecté mais infirmé par la suite.

Bibliographie

ACQUAVELLA JF, LEONARD RC. A review of the epidemiology of 1,3-butadiene and chloroprene. *Chem Biol Interact* 2001, **135-136 :** 43-52

ADAMI J, FRISCH M, YUEN J, GLIMELIUS B, MELBYE M. Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *BMJ* 1995, **310** : 1491-1495

ALAVANJA MC, RUSH GA, STEWART P, BLAIR A. Proportionate mortality study of workers in the grain industry. *J Natl Cancer Inst* 1987, **78** : 247-252

ANAGNOSTOPOULOS I, HUMMEL M, KRESCHEL C, STEIN H. Morphology, immunophenotype, and distribution of latently and/or productively Epstein-Barr virus-infected cells in acute infectious mononucleosis: implications for the interindividual infection route of Epstein-Barr virus. *Blood* 1995, **85** : 744-750

AUSTIN H, DELZELL E, COLE P. Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment. *Am J Epidemiol* 1988, **127** : 419-439

BARIS D, SILVERMAN DT, BROWN LM, SWANSON GM, HAYES RB, et coll. Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma *Scand J Work Environ Healt*h 2004, **30** : 215-222

BAYSSON H, LAURIER D, TIRMARCHE M, VALENTY M, GIRAUD JM. Epidemiologic response to a suspected excess of cancer cases among a group of workers exposed to multiple radiologic and chemical hazards. *Occup Environ Med* 2000, **57** : 188-194

BENTHAM G. Association between incidence of non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales. *BMJ* 1996, **312** : 1128-1131

BERTAZZI PA, CONSONNI D, BACHETTI S, RUBAGOTTI M, BACCARELLI A, et coll. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol* 2001, **153** : 1031-1044

BEZABEH S, ENGEL A, MORRIS CB, LAMM SH. Does benzene cause multiple myeloma? An analysis of the published case-control literature. *Environ Health Perspect* 1996, **104** (suppl 6) :1393-1398

BLAIR A, MALKER H, CANTOR KP, BURMEISTER LF, WIKLUND K. Cancer among farmers. *Scand J Work Environ Health* 1985, **11** : 397-407

BOFFETTA P, STELLMAN SD, GARFINKEL L. A case-control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study. *Int J Cancer* 1989, **43** : 554-559

BOICE JD, COHEN SS, MUMMA MT, DUPREE ELLIS E, ECKERMAN KF, et coll. Mortality among radiation workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948-1999. *Radiat Res* 2006, **166** : 98-115 Erratum in: *Radiat Res* 2006, **166** : 566

BROWN LM, BLAIR A, GIBSON R, EVERETT GD, CANTOR KP, et coll. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 1990, **50** : 6585-6591

BROWN LM, BURMEISTER LF, EVERETT GD, BLAIR A. Pesticide exposures and multiple myeloma in Iowa men. *Cancer Causes Control* 1993, **4** : 153-156

CARDIS E, GILBERT ES, CARPENTER L, HOWE G, KATO I, et coll. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 1995, **142** : 117-132

CARDIS E, VRIJHEID M, BLETTNER M, GILBERT E, HAKAMA M, et coll. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005, **331** : 77-82

CARTWRIGHT R, MCNALLY R, STAINES A. The increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the possible role of sunlight. *Leuk Lymphoma* 1994, **14** : 387-394

CASEY R, BRENNAN P, BECKER N, BOFFETTA P, COCCO P, et coll. Influence of familial cancer history on lymphoid neoplasms risk validated in the large European case-control study epilymph. *Eur J Cancer* 2006, **42** : 2570-2576

CHANG Y, CESARMAN E, PESSIN MS, LEE F, CULPEPPER J, KNOWLES DM, MOORE PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994, **266** : 1865-1869

CHANG ET, SMEDBY KE, HJALGRIM H, PORWIT-MACDONALD A, ROOS G, et coll. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005, **97** : 1466-1474

CHIU BC, WEISENBURGER DD, CANTOR KP, ZAHM SH, HOLMES F, et coll. Alcohol consumption, family history of hematolymphoproliferative cancer, and the risk of non-Hodgkin's lymphoma in men. *Ann Epidemiol* 2002, **12** : 309-315

CHIU BC, DAVE BJ, BLAIR A, GAPSTUR SM, ZAHM SH, WEISENBURGER DD. Agricultural pesticide use and risk of t(14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006, **108** : 1363-1369

CLARK JW, ROBERT-GUROFF M, IKEHARA O, HENZAN E, BLATTNER WA. Human T-cell leukemia-lymphoma virus type 1 and adult T-cell leukemia-lymphoma in Okinawa. *Cancer Res* 1985, **45** : 2849-2452

CLAVEL J, CONSO F, LIMASSET JC, MANDEREAU L, ROCHE P, et coll. Hairy cell leukaemia and occupational exposure to benzene. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 533-539

COGGON D, HARRIS EC, POOLE J, PALMER KT. Extended follow-up of a cohort of british chemical workers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst* 2003, **95** : 1608-1615

COGLIANO VJ, GROSSE Y, BAAN RA, STRAIF K, SECRETAN MB, et coll. Meeting report: summary of IARC monographs on formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 1205-1208

COLE P, AXTEN C. Formaldehyde and leukemia: an improbable causal relationship. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004, **40** : 107-112

COLE P, TRICHOPOULOS D, PASTIDES H, STARR T, MANDEL JS. Dioxin and cancer: a critical review *Regul Toxicol Pharmacol* 2003, **38** : 378-388

COLLI C, LEINWEBER B, MULLEGGER R, CHOTT A, KERL H, CERRONI L. Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol* 2004, **31** : 232-240

COLLINS JJ, LINEKER GA. A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004, **40** : 81-91

CORRAO G, CALLERI M, CARLE F, RUSSO R, BOSIA S, PICCIONI P. Cancer risk in a cohort of licensed pesticide users. *Scand J Work Environ Health* 1989, **15** : 203-209

COSTANTINI AS, MILIGI L, KRIEBEL D, RAMAZZOTTI V, RODELLA S, et coll. A multi-center case-control study in Italy on hematolymphopoietic neoplasms and occupation. *Epidemiology* 2001; **12** : 78-87

DARBY SC, WHITLEY E, HOWE GR, HUTCHINGS SJ, KUSIAK RA, LUBIN JH, et coll. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87** : 378-384

DE ROOS AJ, ZAHM SH, CANTOR KP, WEISENBURGER DD, HOLMES FF, et coll. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med* 2003, **60** : E11

DE SANJOSE S, GOEDERT JJ, MARSHALL V, BELLAS C, BENAVENTE Y, et coll. Risk of malignant lymphoma associated with human herpesvirus-8: a case-control study in Spain. *Br J Cancer* 2004, **90** : 2145-2148

DELZELL E, MACALUSO M, SATHIAKUMAR N, MATTHEWS R. Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry. *Chem Biol Interact* 2001, **135-136** : 515-534

DEMERS PA, VAUGHAN TL, KOEPSELL TD, LYON JL, SWANSON GM, et coll. A case-control study of multiple myeloma and occupation. *Am J Ind Med* 1993, **23** : 629-639

DE-THE G. Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma worldwide: the causal relationship revisited. *IARC Sci Publ* 1985, **60** : 165-176

DRYVER E, BRANDT L, KAUPPINEN T, OLSSON H. Occupational exposures and non-Hodgkin's lymphoma in Southern Sweden. *Int J Occup Environ Health* 2004, **10** : 13-21

DUBERG AS, NORDSTROM M, TORNER A, REICHARD O, STRAUSS R, et coll. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005, **41** : 652-659

ECKERMAN KF, RYMAN JC. External exposures to radionuclides in air, water and soil. Federal Guidance Report 12 (EPA Report 402-R-93-081). Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1993

EPSTEIN MA, ACHONG BG, BARR YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964, **15** : 702-703

ERIKSSON M, KARLSSON M. Occupational and other environmental factors and multiple myeloma: a population based case-control study. *Br J Ind Med* 1992, **49** : 95-103

FERRERI AJ, GUIDOBONI M, PONZONI M, DE CONCILIIS C, DELL'ORO S, et coll. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 586-594

FLODIN U, FREDRIKSSON M, PERSSON B, AXELSON O. Chronic lymphatic leukaemia and engine exhausts, fresh wood, and DDT: a case-referent study. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 33-38

FOLLEY JH, BORGES W, YAMASAKI T. Incidence of leukaemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am J Med* 1952, **13** : 311-321

FRITSCHI L, BENKE G, HUGHES AM, KRICKER A, VAJDIC CM, et coll. Risk of non-Hodgkin lymphoma associated with occupational exposure to solvents, metals, organic dusts and PCBs (Australia). *Cancer Causes Control* 2005, **16** : 599-607

GARBE C, STEIN H, DIENEMANN D, ORFANOS CE. Borrelia burgdorferi-associated cutaneous B cell lymphoma: clinical and immunohistologic characterization of four cases. *J Am Acad Dermatol* 1991, **24** : 584-590

GLASER SL, LIN RJ, STEWART SL, AMBINDER RF, JARRETT RF, et coll. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997, **70** : 375-382

GLASS DC, GRAY CN, JOLLEY DJ, GIBBONS C, SIM MR, et coll. Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. *Epidemiology* 2003, **14** : 569-577

GOLDIN LR, PFEIFFER RM, GRIDLEY G, GAIL MH, LI X, et coll. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 2004, **100** : 1902-1908

GOLDIN LR, LANDGREN O, MCMASTER ML, GRIDLEY G, HEMMINKI K, et coll. Familial aggregation and heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 2402-2406

GRAFF JJ, SATHIAKUMAR N, MACALUSO M, MALDONADO G, MATTHEWS R, DELZELL E. Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 916-932

GRULICH AE, WAN X, LAW MG, COATES M, KALDOR JM. Risk of cancer in people with AIDS. *AIDS* 1999, **13** : 839-843

HAGMAR L, WELINDER H, LINDÉN K, ATTEWELL R, OSTERMAN-GOLKAR S, TÖRNQVIST M. An epidemiological study of cancer risk among workers exposed to ethylene oxide using hemoglobin adducts to validate environmental exposure assessments. *Int Arch Occup Environ Health* 1991, **63** : 271-277

HARDELL L, ERIKSSON M, LENNER P, LUNDGREN E. Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: a case-control study. *Br J Cancer* 1981, **43** : 169-176

HARDELL L, FREDRIKSON M, ERIKSSON M, HANSSON M, RAPPE C. Adipose tissue concentrations of dioxins and dibenzofurans in patients with malignant lymphoproliferative diseases and in patients without a malignant disease. *Eur J Cancer Prev* 1995, **4** : 225-229

HATCHER JL, BARIS D, OLSHAN AF, INSKIP PD, SAVITZ DA, et coll. Diagnostic radiation and the risk of multiple myeloma (United States). *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 755-761

HAUPTMANN M, LUBIN JH, STEWART PA, HAYES RB, BLAIR A. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *J Natl Cancer Inst* 2003, **95** : 1615-1623

HAYES RB, YIN SN, DOSEMECI M, LI GL, WACHOLDER S, et coll. Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China. Chinese Academy of Preventive Medicine-National Cancer Institute Benzene Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997, **89** : 1065-1071

HOAR SK, BLAIR A, HOLMES FF, BOYSEN CD, ROBEL RJ, et coll. Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *Jama* 1986, **256** : 1141-1147

HSU JL, GLASER SL. Epstein-barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000, **34** : 27-53

HU S, MA F, COLLADO-MESA F, KIRSNER RS. Ultraviolet radiation and incidence of non-Hodgkin's lymphoma among Hispanics in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, **13** : 59-64

HUGHES AM, ARMSTRONG BK, VAJDIC CM, TURNER J, GRULICH AE, et coll. Sun exposure may protect against non-Hodgkin lymphoma: a case-control study. *Int J Cancer* 2004, **112** : 865-871

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Manmade Fibres and Radon. IARC vol 43, Lyon, 1988

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans v. 69: Polychlorinated Dibenzo-Para-Dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. IARC, Lyon, France, 1997

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans v. 71: Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC, Lyon, France, 1999

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma (y)-Radiation, and Neutrons. IARC, vol 75, Lyon, 2000

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Ionizing Radiation, Part II: Some Internally Deposited Radionuclides. IARC vol 78, Lyon, 2001

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Non-ionizing radiation, Part 1: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. IARC vol 80, Lyon, 2002

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans v. 88: Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. IARC, Lyon, France, 2006

INTERNATIONAL COMMISSION FOR RADIATION PROTECTION. The ICRP Database of Dose Coefficients: Workers and Members of the Public. Amsterdam, Elsevier, 1999

IWASAKI T, MURATA M, OHSHIMA S, MIYAKE T, KUDO S, et coll. Second analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1997. *Radiat Res* 2003, **159** : 228-238

KATO I, KOENIG KL, WATANABE-MESERVE H, BAPTISTE MS, LILLQUIST PP, et coll. Personal and occupational exposure to organic solvents and risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in women (United States). *Cancer Causes Control* 2005, **16** : 1215-1224

KENDALL GM, SMITH TJ. Doses to organs and tissues from radon and its decay products. *J Radiol Prot* 2002, **22** : 389-406

KHEIFETS LI, GILBERT ES, SUSSMAN SS, GUÉNEL P, SAHL JD, et coll. Comparative analyses of the studies of magnetic fields and cancer in electric utility workers :

studies from France, Canada and the United States. *Occup Environ Med* 1999, **56** : 567-574

KHUDER SA, MUTGI AB. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 510-516

KHUDER SA, SCHAUB EA, KELLER-BYRNE JE. Meta-analyses of non-Hodgkin's lymphoma and farming. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 255-261

KHUDER SA, MUTGI AB, SCHAUB EA, TANO BD. Meta-analysis of Hodgkin's disease among farmers. *Scand J Work Environ Health* 1999, **25** : 436-441

KOGEVINAS M, KAUPPINEN T, WINKELMANN R, BECHER H, BERTAZZI PA, et coll. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology* 1995, **6** : 396-402

KRESTININA LY, PRESTON DL, OSTROUMOVA EV, DEGTEVA MO, RON E, et coll. Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa River Cohort. *Radiat Res* 2005, **164** : 602-611

KRISHNAN NAIR M, NAMBI KSV, SREEDEVI AMMA N, GANGADHARAN P, JAYALEKSHMI P, et coll. Population studies in the high natural background radiation area in Kerala, India. *Radiat Res* 1999, **152** : S145-148

KRISTENSEN P, ANDERSEN A, IRGENS LM, LAAKE P, BYE AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand J Work Environ Health* 1996, **22** : 14-26

LAMM SH, ENGEL A, BYRD DM. Non-Hodgkin lymphoma and benzene exposure: a systematic literature review. *Chem Biol Interact* 2005, **153-154** : 231-237

LAN Q, ZHANG L, LI G, VERMEULEN R, WEINBERG RS, et coll. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science* 2004, **306** : 1774-1776

LAURIER D, VALENTY M, TIRMARCHE M. Radon Exposure and the Risk of Leukemia: a Review of Epidemiologic Studies. *Health Phys* 2001, **81** : 272-288

LECUIT M, ABACHIN E, MARTIN A, POYART C, POCHART P, et coll. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004, **350** : 239-248

LEE WJ, BLAIR A, HOPPIN JA, LUBIN JH, RUSIECKI JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** :1781-1789

LI C, INAGAKI H, KUO TT, HU S, OKABE M, EIMOTO T. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathologic study of 24 Asian cases. *Am J Surg Pathol* 2003, **27** : 1061-1069

MANDEL JH, KELSH MA, MINK PJ, ALEXANDER DD, KALMES RM, et coll. Occupational trichloroethylene exposure and non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis and review. *Occup Environ Med* 2006, **63** : 597-607

MANNETJE A, MCLEAN D, CHENG S, BOFFETTA P, COLIN D, PEARCE N. Mortality in New Zealand workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 34-40

MANNS A, CLEGHORN FR, FALK RT, HANCHARD B, JAFFE ES, et coll. Role of HTLV-I in development of non-Hodgkin lymphoma in Jamaica and Trinidad and Tobago. The HTLV Lymphoma Study Group. *Lancet* 1993, **342** : 1447-1450

MATANOSKI G, ELLIOTT E, TAO X, FRANCIS M, CORREA-VILLASENOR A, SANTOS-BURGOA C. Lymphohematopoietic cancers and butadiene and styrene exposure in synthetic rubber manufacture. *Ann N Y Acad Sci* 1997, **837** : 157-169

MATSUO K, KUSANO A, SUGUMAR A, NAKAMURA S, TAJIMA K, MUELLER NE. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies *Cancer Sci* 2004, **95** : 745-752

MATULLO G, DUNNING AM, GUARRERA S, BAYNES C, POLIDORO S, et coll. DNA repair polymorphisms and cancer risk in non-smokers in a cohort study. *Carcinogenesis* 2006, **27** : 997-1007

MBULAITEYE SM, BIGGAR RJ, GOEDERT JJ, ENGELS EA. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003, **32** : 527-533

MESTER B, NIETERS A, DEEG E, ELSNER G, BECKER N, SEIDLER A. Occupation and malignant lymphoma: a population based case control study in Germany. *Occup Environ Med* 2006, **63** : 17-26

MILIGI L, COSTANTINI AS, BENVENUTI A, KRIEBEL D, BOLEJACK V, et coll. Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas. *Epidemiology* 2006, **17** : 552-561

MOHNER M, LINDTNER M, OTTEN H, GILLE HG. Leukemia and Exposure to Ionizing Radiation Among German Uranium Miners. *Am J Ind Med* 2006, **49** : 238–248

MORRISON HI, SEMENCIW RM, WILKINS K, MAO Y, WIGLE DT. Non-Hodgkin's lymphoma and agricultural practices in the prairie provinces of Canada. *Scand J Work Environ Health* 1994, **20** : 42-47

NANNI O, FALCINI F, BUIATTI E, BUCCHI L, NALDONI M, et coll. Multiple myeloma and work in agriculture: results of a case-control study in Forli. *Italy Cancer Causes Control* 1998, **9** : 277-283

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. COMMITTEE ON HEALTH RISKS OF EXPOSURE TO RADON. BOARD ON RADIATION EFFECTS RESEARCH. Health effects of exposure to radon. National Academy Press, USA. BEIR VI report, Washington, DC, 1999

NATIONAL RESEARCH COUNCIL, BOARD ON RADIATION EFFECTS Research. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR, VII Report, phase II. National Academy of Science, Washington, DC, 2005

NAVARRO WH, KAPLAN LD. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood* 2006, **107** : 13-20

NIETERS A, KALLINOWSKI B, BRENNAN P, OTT M, MAYNADIE M, et coll. Hepatitis C and Risk of Lymphoma: Results of the European Multicenter Case-Control Study Epilymph. *Gastroenterology* 2006, **131** : 1879-1886

NORDSTROM M, HARDELL L, MAGNUSSON A, HAGBERG H, RASK-ANDERSEN A. Occupation and occupational exposure to UV light as risk factors for hairy cell leukaemia evaluated in a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1997, **6** : 467-472

OMAR RZ, BARBER JA, SMITH PG. Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br J Cancer* 1999, **79** : 1946

ORSI L, TROUSSARD X, MONNEREAU A, BERTHOU C, FENAUX P et coll. Occupation and lymphoid malignancies: results from a French case-control study. *J Occup Environ Med* 2007, **49** :1339-1350

OSTROUMOVA E, GAGNIÈRE B, LAURIER D, GUDKOVA N, KRESTININA L, et coll. Risk analysis of incident leukemia among people living along the Techa River: A nested case control study. *J Radiol Prot* 2006, **26** : 17-32

PARSONNET J, HANSEN S, RODRIGUEZ L, GELB AB, WARNKE RA, et coll. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994, **330** : 1267-1271

PEARCE N, REIF JS. Epidemiologic studies of cancer in agricultural workers. *Am J Ind Med* 1990, **18** :133-148

PEARCE NE, SMITH AH, FISHER DO. Malignant lymphoma and multiple myeloma linked with agricultural occupations in a New Zealand Cancer Registry-based study. *Am J Epidemiol* 1985, **121** : 225-237

PIERCE DA, SHIMIZU Y, PRESTON DL, VAETH M, MABUCHI K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat Res* 1996, **146** :1-27

PINKERTON LE, HEIN MJ, STAYNER LT. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update. *Occup Environ Med* 2004, **61** :193-200

PRESTON DL, KUSUMI S, TOMONAGA M, IZUMI S, RON E, et coll. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994, **137** : S68-97

PRESTON DL, PIERCE DA, SHIMIZU Y, CULLINGS HM, FUJITA S, et coll. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 2004, **162** : 377-389

PUKKALA E, NOTKOLA V. Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. *Cancer Causes Control* 1997, **8** : 25-33

PURDUE MP, HOPPIN JA, BLAIR A, DOSEMECI M, ALAVANJA MC. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **120** : 642-649

RAPHAËL M, BORISH, B JAFFE ES. Lymphomas associated with infection by the human immune deficiency virus (HIV). *In* : Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, VARDIMAN JW (eds), WHO, 2001 : 260-263

RERICHA V, KULICH M, RERICHA R, SHORE DL, SANDLER DP. Incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-cohort study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 818-822

RINSKY RA. Benzene and leukemia: an epidemiologic risk assessment. *Environ Health Perspect* 1989, **82** :189-191

RITZ B, MORGENSTERN H, FROINES J, YOUNG BB. Effects of exposure to external ionizing radiation on cancer mortality in nuclear workers monitored for radiation at Rocketdyne Atomics International. *Am J Ind Med* 1999, **35** : 21-31

RON E. Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. *Radiat Res* 1998, **150** : S30-41

ROCHFORD R, CANNON MJ, MOORMANN AM. Endemic Burkitt's lymphoma: a polymicrobial disease? *Nat Rev Microbiol* 2005, **3** :182-187

ROMMENS C, LAURIER D, SUGIER A. Methodology and results of the Nord-Cotentin radioecological study. *J Radiol Prot* 2000, **20** : 361-380

RON E. Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. *Radiat Res* 1998, **150** : S30-41

ROSADO MF, BYRNE GE JR, DING F, FIELDS KA, RUIZ P, et coll. Ocular adnexal lymphoma: a clinicopathologic study of a large cohort of patients with no evidence for an association with Chlamydia psittaci. *Blood* 2006, **107** : 467-472

ROTHMAN N, CANTOR KP, BLAIR A, BUSH D, BROCK JW, et coll. A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. *Lancet* 1997, **350** : 240-244

SATHIAKUMAR N, GRAFF J, MACALUSO M, MALDONADO G, MATTHEWS R, DELZELL E. An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 822-829

SAVITZ DA, ANDREWS KW. Review of epidemiologic evidence on benzene and lymphatic and hematopoietic cancers. *Am J Ind Med* 1997, **31** : 287-295

SCHROEDER JC, OLSHAN AF, BARIC R, DENT GA, WEINBERG CR, et coll. Agricultural risk factors for t(14;18) subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. *Epidemiology* 2001, **12** : 701-709

SMEDBY KE, HJALGRIM H, MELBYE M, TORRANG A, ROSTGAARD K, et coll. Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2005, **97** : 199-209

SONODA T, NAGATA Y, MORI M, ISHIDA T, IMAI K. Meta-analysis of multiple myeloma and benzene exposure. *J Epidemiol* 2001, **11** : 249-254

STEENLAND K, STAYNER L, GREIFE A, HALPERIN W, HAYES R, et coll. Mortality among workers exposed to ethylene oxide. *N Engl J Med* 1991, **324** : 1402-1407

STEENLAND K, BERTAZZI P, BACCARELLI A, KOGEVINAS M. Dioxin revisited: developments since the 1997 IARC classification of dioxin as a human carcinogen. *Environ Health Perspect* 2004, **112** :1265-1268

SWAEN GM, VAN VLIET C, SLANGEN JJ, STURMANS F. Cancer mortality among licensed herbicide applicators. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 201-204

SWAEN GM, VAN AMELSVOORT LG, SLANGEN JJ, MOHREN DC. Cancer mortality in a cohort of licensed herbicide applicators. *Int Arch Occup Environ Health* 2004, **77** : 293-295

TELLE-LAMBERTON M. Les études épidémiologiques des travailleurs exposés aux faibles doses de rayonnements ionisants. *Archives des Maladies Professionnelles* 2005, **66** : 150-164

TETA MJ, BENSON LO, VITALE JN. Mortality study of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 10 year update. *Br J Ind Med* 1993, **50** : 704-709

THORLEY-LAWSON DA, GROSS A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 2004, **350** : 1328-1337

TOMASEK L, MALATOVA I. Leukaemia and Lymphoma Among Czech Uranium Miners. Second European International Radiation Protection Association (IRPA) Congress on Radiation Protection, Paris, May 2006

TSAI SP, WENDT JK, RANSDELL JD. A mortality, morbidity, and hematology study of petrochemical employees potentially exposed to 1,3-butadiene monomer. *Chem Biol Interact* 2001, **135-136** : 555-567

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation.Volume II, Effects. New York, United Nations, 2000

UPHOFF CC, CARBONE A, GAIDANO G, DREXLER HG. HHV-8 infection is specific for cell lines derived from primary effusion (body cavity-based) lymphomas. *Leukemia* 1998, **12** : 1806-1809

VAN BALEN E, FONT R, CAVALLE N, FONT L, GARCIA-VILLANUEVA M, et coll. Exposure to non-arsenic pesticides is associated with lymphoma among farmers in Spain. *Occup Environ Med* 2006, **63** : 663-668

VAN KAICK G, DALHEIMER A, HORNIK S, KAUL A, LIEBERMANN D, et coll. The german thorotrast study: recent results and assessment of risks. *Radiat Res* 1999, **152** : S64-71

VERKASALO PK, PUKKALA E, KAPRIO J, HEIKKILÄ KV, KOSKENVUO M. Magnetic fields of high voltage power lines and risk of cancer in Finnish adults : nationwide cohort study. *BMJ* 1996, **313** : 1047-1051

VIEL JF, ARVEUX P, BAVEREL J, CAHN JY. Soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma clusters around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels. *Am J Epidemiol* 2000, **152** : 13-19

WADDELL BL, ZAHM SH, BARIS D, WEISENBURGER DD, HOLMES F, et coll. Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 509-517

WEI L. High background radiation areas : an important source of exploring the health effects of low dose ionizing radiation. *In* : High Levels of Natural Radiation 1996. Radiation Dose and Health Effects WEI LUXIN, SUGAHARA T, TAO Z (eds), Elsevier Science, Amsterdam, 1997: 1-14

WEISS LM, MOVAHED LA, WARNKE RA, SKLAR J. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1989, **320** : 502-506

WIKLUND K, DICH J. Cancer risks among male farmers in Sweden. *Eur J Cancer Prev* 1995, **4** : 81-90

WOODS JS, POLISSAR L, SEVERSON RK, HEUSER LS, KULANDER BG. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in relation to phenoxyherbicide and chlorinated phenol exposure in western Washington. *JNCI* 1987, **78** : 899-909

WOOD GS, KAMATH NV, GUITART J, HEALD P, KOHLER S, et coll. Absence of Borrelia burgdorferi DNA in cutaneous B-cell lymphomas from the United States. *J Cutan Pathol* 2001, **28** : 502-507

WOTHERSPOON AC, ORTIZ-HIDALGO C, FALZON MR, ISAACSON PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991, **338** : 1175-1176

ZAHM SH, WEISENBURGER DD, BABBITT PA, SAAL RC, VAUGHT JB, et coll. A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska. *Epidemiology* 1990, **1** : 349-356

ZHENG T, ZAHM SH, CANTOR KP, WEISENBURGER DD, ZHANG Y, BLAIR A. Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Occup Environ Med* 2001, **43** : 641-649

ZHENG T, BLAIR A, ZHANG Y, WEISENBURGER DD, ZAHM SH. Occupation and risk of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *J Occup Environ Med* 2002, **44** : 469-474

20

Facteurs de risque chez l'enfant

Les principaux facteurs de risque des hémopathies malignes de l'enfant actuellement connus sont des facteurs de risque iatrogènes, et plus précisément les chimiothérapies anticancéreuses (agents alkylants et inhibiteurs des topo-II-isomérases) et la radiothérapie qui augmentent le risque de leucémie, et les traitements immunosuppresseurs qui augmentent le risque de lymphome. Les autres situations d'exposition aux radiations ionisantes à forte dose sont essentiellement accidentelles aujourd'hui, grâce aux mesures de prévention réduisant les irradiations médicales pendant la grossesse et pendant l'enfance. Les trisomies 21 constituent un facteur de risque majeur de leucémie, en particulier de leucémie aiguë myéloblastique. Certains syndromes dus à des mutations ou des délétions génétiques identifiées comme les syndromes d'instabilité chromosomique (anémie de Fanconi, ataxie télangiectasie, syndrome de Bloom), la neurofibromatose de von Recklinghausen ou les déficits immunitaires congénitaux favorisent la survenue d'hémopathies malignes dès l'enfance. La leucémie peut aussi, exceptionnellement, survenir dans le cadre du syndrome de Li et Fraumeni. Enfin, le virus d'Epstein-Barr est à l'origine de lymphomes de Burkitt et de lymphomes de Hodgkin. Si le paludisme est un cofacteur établi des lymphomes de Burkitt en Afrique, les autres cofacteurs de la lymphomagenèse par EBV restent à découvrir. Très peu de cas sont finalement attribuables à des facteurs de risque établis. La recherche de facteurs de risque s'appuie sur les modèles connus : expositions aux radiations ionisantes et au benzène (pollution de l'air) à faible dose ou tabagisme passif, recherche de facteurs infectieux proches de ceux qui existent chez l'animal (herpès virus du lymphome du poulet, rétrovirus des leucémies aviaires, félines ou bovines…). D'autres pistes impliquent l'environnement général (pesticides, champs magnétiques à extrêmement basse fréquence) et l'évolution du mode de vie et ses conséquences sur le système immunitaire. Ces facteurs de risque potentiels ne se traduisent pas nécessairement par des évolutions temporelles de l'incidence sur ces 20 dernières années compte tenu de l'échelle de temps parfois longue et de l'amplitude faible des variations de l'environnement de la femme enceinte et de l'enfant sur cette période.

Radiations ionisantes

L'exposition aux rayonnements ionisants à forte dose est un facteur de risque reconnu de leucémie infantile (Unscear, 2000). Néanmoins, de nombreuses interrogations persistent pour ce qui est des effets attribuables aux expositions internes et aux risques associés aux très faibles expositions.

Exposition externe

Comme pour les adultes, l'exposition externe aux rayonnements ionisants est un facteur de risque reconnu de leucémie infantile. De plus, la littérature épidémiologique suggère un effet plus important des expositions aux rayonnements ionisants reçues durant l'enfance. Pour les leucémies par exemple, l'étude des survivants de Hiroshima et Nagasaki montre un risque par unité de dose 5 à 10 fois plus élevé si l'exposition survient avant l'âge de 5 ans ou à l'âge adulte (figure 20.1). De plus, le délai de survenue des cancers après l'exposition pourrait être plus court pour une exposition durant l'enfance (Preston et coll., 2004).

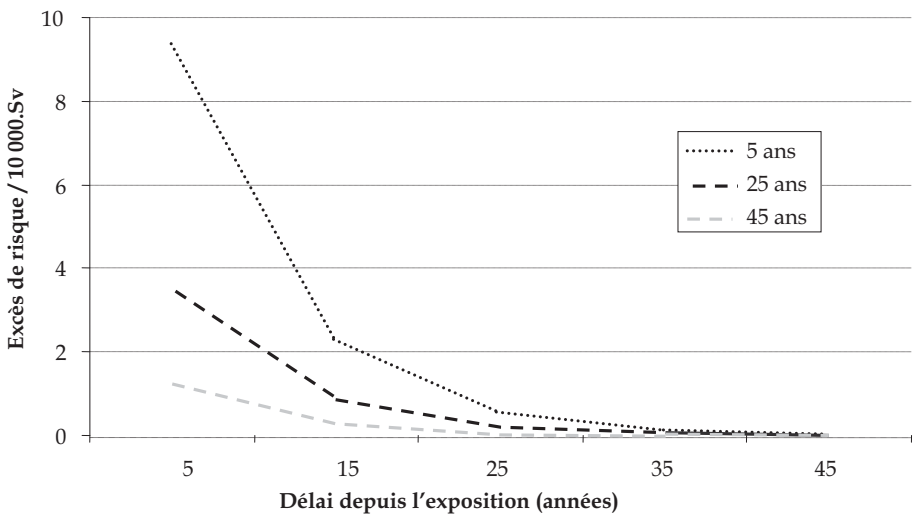


Figure 20.1 : Excès de risque de leucémie lymphoïde aiguë (incidence) par Sievert (Sv) en fonction de l'âge à l'exposition et de l'âge atteint chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki (d'après Preston et coll., 1994)

Exposition *in utero*

L'*Oxford Survey of Chidhood Cancer* a été initiée dans les années 1950 en Grande-Bretagne. Cette étude cas-témoins s'est intéressée au risque de cancer chez les enfants dont la mère avait été soumise à des examens radiologiques

durant la grossesse. Elle incluait plus de 10 000 cas et témoins appariés nés entre 1943 à 1976. Un excès de leucémie a été observé chez les enfants ayant reçu une exposition *in utero* à partir de 10 milliGray (mGy) (Doll et Wakeford, 1997 ; Wakeford et Little, 2003). Néanmoins, des études plus récentes, portant sur des expositions *in utero* plus faibles, n'ont pas retrouvé d'excès (Ron, 2003).

Exposition au radon

Des études dosimétriques récentes indiquent qu'une part de la dose dûe au radon et à ses descendants radioactifs peut être délivrée à la moelle osseuse (Kendall et Smith, 2002). Néanmoins, pour une même concentration de radon, la dose délivrée à la moelle osseuse serait plus élevée chez un adulte que chez un enfant (Richardson et coll, 1991 ; Rommens et coll., 2001).

Certaines études épidémiologiques se sont intéressées spécifiquement au risque de leucémie chez les enfants. Une association entre la concentration de radon dans l'habitat et le risque de leucémie est régulièrement retrouvée dans les études écologiques (Laurier et coll., 2001). Une étude récente effectuée en France observe une association modérée mais significative entre l'exposition au radon et l'incidence des leucémies myéloïdes aiguës chez les enfants. D'après cette étude, et en supposant une relation causale, l'exposition au radon de la population française pourrait expliquer de l'ordre de 5 % des leucémies infantiles (Evrard et coll., 2005 et 2006a). Une association entre l'exposition au radon et le risque de leucémie n'est pas confirmée par les études cas-témoins en population générale (Lubin et coll., 1998 ; Steinbuch et coll. 1999 ; Kaletsch et coll, 1999 ; *UK CCS Investigators*, 2002). Néanmoins, malgré la taille importante des études les plus récentes (plusieurs milliers de cas et de témoins), il n'est pas sûr que ces études aient la capacité de mettre en évidence un risque de faible ampleur, tel que suggéré par les études écologiques.

Études en zones à radioactivité élevée

Comme chez les adultes, les études épidémiologiques mises en place dans des régions à « haut niveau de radioactivité naturelle » n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de leucémie chez les enfants (Akiba et coll., 2000). Une augmentation de la mortalité par leucémie avait été notée pour la tranche d'âge des 0-1 an dans une étude effectuée dans le Yangjiang, en Chine, mais cet excès ne reposait que sur 3 décès observés (Akiba et coll., 1997).

Études à proximité des sites nucléaires

Depuis 1984, de nombreuses études épidémiologiques ont analysé le risque de leucémie chez les jeunes à proximité de sites nucléaires. Des excès localisés

persistants ont été identifiés auprès de certains sites : Sellafield (Grande-Bretagne), Dounreay (Ecosse) et Krummel (Allemagne) (Laurier et coll., 2002). Néanmoins, les études globales effectuées autour de plusieurs sites simultanément n'ont pas montré d'augmentation du risque de leucémie à proximité des sites nucléaires (Laurier et Bard, 1999). En France, plusieurs études ont été effectuées, en particulier autour des sites de La Hague et de Marcoule (Viel et coll., 1995 ; Bouges et coll., 1999 ; Laurier, 1999). Une étude de la mortalité autour de 13 sites a été publiée en 1995. Celle-ci ne montrait pas d'excès de risque chez les 0-24 ans résidant à moins de 16 km de ces sites, mais cette étude ne portait que sur 69 décès observés (Hattchouel, et coll., 1995). Récemment, une étude systématique de l'incidence des leucémies infantiles à proximité des sites nucléaires français a été effectuée, sur la base des données du registre national des hémopathies malignes de l'enfant. Au total, 670 cas de leucémies ont été observés entre 1990 et 1998 chez les enfants de moins de 15 ans habitant à 20 km ou moins de 29 sites nucléaires pour 729,09 cas attendus. Cette étude n'a pas montré d'augmentation du risque globalement à proximité des installations nucléaires, ni de variation significative du risque avec la distance ou la puissance des installations (White-Koning et coll., 2004 et 2006). Une seconde étude, reposant sur un découpage géographique prenant en compte la dispersion environnementale des rejets gazeux des installations, a abouti aux mêmes conclusions (Evrard et coll., 2006b).

En résumé, il n'apparaît pas d'excès de leucémie à proximité des sites nucléaires. L'hypothèse d'un lien avec l'exposition environnementale due aux rejets des installations n'est pas retenue pour expliquer les excès qui ont été observés localement à proximité de certains sites (Dionan et coll., 1986 ; Comare 1996 ; Groupe radioécologie Nord-Cotentin, 1999).

Exposition des pères avant la conception

L'hypothèse d'une association entre l'exposition des pères avant la conception et le risque de leucémie chez les enfants a été avancée en 1990 par Gardner et coll. pour tenter d'expliquer l'agrégat de Sellafield (Gardner et coll., 1990). De nombreuses études ont par la suite cherché à vérifier cette relation, et la prise en compte de l'ensemble des résultats a conduit à l'abandon de l'hypothèse de Gardner (Doll et coll., 1994 ; Little et coll., 1995).

Évaluation quantitative du risque de leucémie en France

En réponse à une étude cas-témoins suggérant un lien entre l'exposition environnementale aux rayonnements ionisants et le risque de leucémie chez les jeunes du Nord-Cotentin (Pobel et Viel, 1997), une évaluation du risque

radio-induit de leucémie a été lancée en 1997 dans le cadre du Groupe radioécologie Nord-Cotentin. Ce travail a conclu que les doses dues aux rejets des installations nucléaires du Nord-Cotentin étaient très faibles par rapport aux doses dues aux autres sources d'exposition (exposition naturelle, médicale, due aux retombées des essais atmosphériques…), et que les expositions dues aux rejets des installations nucléaires locales ne pouvaient expliquer les associations observées dans l'étude épidémiologique cas-témoins (Groupe radioécologie Nord-Cotentin, 1999 ; Laurier et coll., 2000 ; Rommens et coll., 2000).

Champs électriques et magnétiques

Les champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence (CEM-EBF) sont générés à proximité de caténaires, transformateurs et appareils électriques dans lesquels passe du courant électrique alternatif 50 Hz (ou 60 Hz en Amérique du Nord). Il n'existe pas d'argument expérimental en faveur de la cancérogénicité directe de ces champs qui, contrairement aux radiations ionisantes et aux UV, n'induisent pas de lésion du génome, même à forte dose. Leur responsabilité dans les leucémies de l'enfant a été évoquée pour la première fois en 1979 sur le câblage électrique du domicile (Wertheimer et Leeper, 1979). Plus d'une dizaine d'études cas-témoins ont été réalisées par la suite, avec une estimation des expositions aux CEM-EBF fondées soit sur des mesures dans les habitations, soit sur des calculs reposant sur la distance à des lignes à haute tension et des caractéristiques techniques de ces lignes. Plusieurs de ces études ont été rassemblées dans 2 études publiées en 2000. D'après l'estimation d'Ahlbom et coll. (2000), le risque de leucémie de l'enfant doublerait chez les enfants exposés à des champs de 0,4 μT ou plus, qui concerneraient moins de 1 % des enfants. L'analyse de Greenland et coll. (2000) qui inclut un sous-ensemble d'études un peu différent, estime le risque relatif à 1,7 à partir de 0,3 μT. Aucune des 2 études ne met en évidence de relation dose risque. Leurs résultats convergents ont amené le Circ à classer les CEM-EBF en 2B, c'est-à-dire à considérer ces champs comme des agents possiblement cancérogènes en dépit de l'absence d'arguments expérimentaux. Depuis, une étude japonaise a apporté des estimations du même ordre (Kabuto et coll., 2006). De façon très intéressante, Draper et coll. ont récemment rapporté une augmentation de risque de 1,7 chez les enfants résidant à moins de 200 m de lignes à haute tension, ce qui correspond à des champs plus faibles en moyenne que ceux qui étaient pointés par les analyses poolées, et conclu qu'environ 1 % des cas britanniques pourraient être attribuables à ces expositions (Draper et coll., 2005).

Agents infectieux

La possibilité d'une origine infectieuse des leucémies de l'enfant est envisagée depuis plusieurs dizaines d'années. Au cours des années 1960, des virus du type rétrovirus et herpès virus ont été identifiés dans plusieurs leucémies animales, notamment chez les chats, les poulets, et les bovins. Le virus d'Epstein-Barr a été identifié dans une grande proportion de lymphomes de Burkitt et de lymphomes de Hodgkin, et le virus HTLV-1 induit une forme spécifique de LAL T de l'adulte. Cependant, aucun virus spécifique n'a jamais été mis en cause dans les leucémies de l'enfant. De façon très intéressante, une étude a récemment établi une corrélation entre l'incidence des leucémies de l'enfant et celle des épidémies de grippe (Kroll et coll., 2006).

L'hypothèse d'un rôle direct ou indirect des infections dans les leucémies de l'enfant a pris un nouvel essor à la fin des années 1980, stimulée par plusieurs observations épidémiologiques :
• les agrégations de cas observées à proximité de sites nucléaires générant une exposition aux radiations inférieure au bruit de fond d'origine naturelle (Kinlen, 1988) ;
• le pic d'incidence caractéristique des LAL dites communes, qui se produit à l'âge de la mise en collectivité, et qui semble s'être installé progressivement avec le développement de l'hygiène dans les pays industrialisés (Greaves, 1988) ;
• la mise en évidence de petites tendances à l'agrégation spatiale et temporelle des cas (Petridou et coll., 1996 ; Alexander et coll., 1998 ; Dockerty et coll., 1999a ; Birch et coll., 2000 ; Gustafsson et coll., 2000 ; Bellec et coll., 2006) et une possible saisonnalité de l'incidence (Badrinath et coll., 1997 ; Westerbeek et coll., 1998).

Trois hypothèses ont été proposées pour rendre compte de ces observations. Elles évoquent de différentes façons une réponse anormale et rare à une infection banale.

Mouvements de population : hypothèse de Kinlen

Selon l'hypothèse proposée par Kinlen, des mouvements de population importants entraîneraient une augmentation des contacts entre des sujets infectés et des sujets susceptibles de contracter l'agent infectieux causal, supposé fréquent et endémique dans certaines régions.

Jusqu'à présent, la plupart des études réalisées dans différentes situations entraînant des mouvements de population importants ont renforcé cette hypothèse (Kinlen, 1988 ; Kinlen et coll., 1990 ; 1991 ; 1993 et 1995 ; Kinlen et Petridou, 1995 ; Stiller et Boyle 1996 ; Koushik et coll., 2001). Le

risque de leucémie chez les enfants nés autour du site nucléaire de Sellafield était multiplié par 10 lorsque le village de naissance comportait une forte proportion de parents originaires d'une autre région, et expliquant ainsi la totalité de l'excès de cas révélé dans les années 1980 (Dickinson et coll., 1999). En France, une augmentation importante du risque a également été observée dans les communes proches des sites de La Hague et Flamanville ayant connu un afflux important de population lors de la construction et du développement des sites (Boutou et coll., 2002). À l'échelle nationale, l'incidence est apparue plus que doublée chez les enfants nés dans les communes isolées ayant eu les plus fortes migrations à partir d'autres régions (Rudant et coll., 2006).

Infections banales précoces : hypothèse de Greaves

Selon Greaves, la LAL commune résulterait de deux évènements génomiques indépendants. La première mutation se produirait *in utero*, au cours des nombreuses réplications des précurseurs des cellules de la lignée B nécessitées par la mise en place du système immunitaire, induisant un clone préleucémique. Cette étape *in utero* est bien établie dans bon nombre de cas (Greaves, 2005). La transformation maligne s'achèverait 2 à 3 ans après en moyenne par une deuxième mutation survenant lors d'une réponse anormale à une infection banale, chez des enfants au système immunitaire insuffisamment stimulé par des infections banales antérieures (Greaves, 1988 ; Greaves et coll., 1993).

Peu d'études ont directement porté sur le rôle des infections banales dans les leucémies de l'enfant. Toutes sauf une (Dockerty et coll., 1999b) ont mis en évidence des associations négatives (van Steensel-Moll et coll., 1986 ; Neglia et coll., 2000 ; Perrillat et coll., 2002a ; Jourdan-Da Silva et coll., 2004). Le mode de garde collectif peut être considéré comme un indicateur indirect des infections banales précoces. Il est associé négativement aux leucémies dans toutes les études, significativement (Infante-Rivard et coll., 2000a ; Rosenbaum et coll., 2000 ; Ma et coll., 2002a ; Perrillat et coll., 2002a ; Jourdan-Da Silva et coll., 2004 ; Gilham et coll., 2005) ou non (Petridou et coll., 1993 et 1997 ; Neglia et coll., 2000). Dans les études disposant de cette information, l'association était plus marquée lorsque la mise en collectivité était plus précoce.

L'hypothèse de Greaves suggère également un rôle protecteur de l'allaitement. La plupart des études ont effectivement mis en évidence un lien négatif entre allaitement et leucémie de l'enfant (Davis et coll., 1988 ; Petridou et coll., 1997 ; Rosenbaum et coll., 2000 ; *UK Childhood Cancer Study Investigators*, 2001), dans certains cas pour les allaitements de plus de 6 mois (Magnani et coll., 1990 ; Dockerty et coll., 1999b ; Shu et coll.,

1999 ; Bener et coll., 2001 ; Hardell et coll., 2001 ; Perrillat et coll., 2002b). En revanche, l'étude prospective britannique d'Oxford n'a pas mis en évidence de tendance à la réduction de la mortalité par leucémie chez les enfants allaités (Lancashire et Sorahan, 2003).

Hypothèse de Smith

Selon Smith, la LAL serait la conséquence d'une infection spécifique contractée *in utero*, avec un temps de latence d'environ deux ans (Smith et coll., 1997). L'amélioration des conditions d'hygiène avec l'industrialisation aurait progressivement reculé l'âge au premier contact, augmentant ainsi la probabilité d'une primo-infection maternelle à l'agent infectieux pendant sa grossesse. Le polyomavirus JC a été mis en cause (Smith et coll., 1998) mais réfuté après une étude de recherche de génome viral dans 15 cas de LAL commune (MacKenzie et coll., 1999).

Hydrocarbures polycycliques aromatiques, trafic routier, fumée de tabac

Les expositions à l'essence, aux gaz d'échappement et à la fumée de tabac constituent la principale source d'exposition au benzène de la population générale d'âge pédiatrique. Bien que peu nombreuses, les études publiées suggèrent une augmentation du risque de leucémie à proximité des routes à gros trafic (Savitz et Feingold, 1989 ; Nordlinder et coll., 1997 ; Feychting et coll., 1998 ; Jarvholm et coll., 2000 ; Pearson et coll., 2000 ; Crosignani et coll., 2004 ; Reynolds et coll., 2004 ; Visser et coll., 2004).

Les études portant sur les pollutions d'origine industrielle sont encore très rares. La méthodologie de l'étude britannique de Knox et Gilman, qui suggérait une augmentation d'incidence autour des sites pétroliers et métallurgiques, été très critiquée (Knox et Gilman, 1997). Deux autres études n'ont montré aucune augmentation d'incidence à proximité de sites de pétrochimie (Sans et coll., 1995 ; Wilkinson et coll., 1999). Deux études ont rapporté une augmentation de risque à proximité de garages et stations service, à moins de 100 m pour l'une (Harrison et coll., 1999) et dans le même bâtiment ou un bâtiment mitoyen pour l'autre (Steffen et coll., 2004).

Une vingtaine d'études ont été publiées sur le rôle des expositions professionnelles parentales aux solvants organiques et aux hydrocarbures polycycliques aromatiques (Colt et Blair, 1998 ; Clavel et Perrillat, 2000). Leur méthodologie est très variable, notamment sur la définition (tous solvants, tous hydrocarbures ou expositions spécifique) et l'évaluation des expositions

(matrices emploi-exposition, expertise ou simple intitulé non standardisé du poste de travail ; exposition maternelle ou paternelle), sur le choix des périodes pertinentes (toute la vie, avant ou pendant la grossesse). Les résultats des études sont, de fait, trop discordants pour permettre de réelles conclusions.

Globalement, la consommation maternelle de tabac pendant la grossesse n'est pas associée aux leucémies de l'enfant (Robison et coll., 1989 ; Severson et coll., 1993 ; van Duijn et coll., 1994 ; Petridou et coll., 1997 ; Infante-Rivard et coll., 2000b ; Pang et coll., 2003 ; Menegaux et coll., 2005 ; Trivers et coll., 2006). La consommation de tabac était associée négativement à la leucémie chez l'enfant de moins de 18 mois dans une étude (Shu et coll., 1996) et deux autres études ont rapporté des associations positives pour la LAL (Stjernfeldt et coll., 1986 ; John et coll., 1991).

Pesticides

Toutes les études publiées aujourd'hui suggèrent un doublement du risque de leucémie chez les enfants dont la mère a utilisé des pesticides à usage domestique. L'association paraît concerner l'utilisation de ces produits pendant la grossesse et la petite enfance, dans le jardin et à domicile (Lowengart et coll., 1987 ; Shu et coll., 1988 ; Buckley et coll., 1989 ; Magnani et coll., 1990 ; Leiss et Savitz, 1995 ; Meinert et coll., 1996 ; Infante-Rivard et coll., 1999 ; Ma et coll., 2002b ; Menegaux et coll., 2006), voire en shampooing insecticide contre les poux (Menegaux et coll., 2006). Ces études, qui sont toutes fondées sur l'interrogatoire des mères, ne parviennent toutefois pas à préciser les circonstances et la nature précises de ces expositions. Une association avec l'utilisation professionnelle de pesticides par les parents a également été rapportée (Lowengart et coll., 1987 ; Buckley et coll., 1989 ; Magnani et coll., 1990). Là encore, aucun pesticide n'a été incriminé en particulier.

Consommation maternelle d'alcool et alimentation

Le rôle de la consommation maternelle d'alcool a été moins étudié que la consommation de tabac. Quatre études ont mis en évidence des associations positives entre la consommation d'alcool maternelle pendant la grossesse et les leucémies aiguës (Severson et coll., 1993 ; van Duijn et coll., 1994 ; Shu et coll., 1996 ; Menegaux et coll., 2005). Deux études ont rapporté des associations négatives (Petridou et coll, 1997 ; Infante-Rivard et coll., 2002b). La consommation maternelle de cannabis pendant la grossesse a été évoquée comme facteur de risque des leucémies par une étude (Robison et

coll., 1989), mais une étude récente a montré une relation inverse dans la leucémie du nourrisson (Trivers et coll., 2006). Les études sur le rôle de l'alimentation maternelle pendant la grossesse sont restées très préliminaires (Ross et coll., 1996).

Interactions gènes-environnement

Les résultats de deux études, l'une réalisée au Canada sur des effectifs compris entre 120 et 190 cas, l'autre en France sur 219 cas et 105 témoins, ont été publiés durant les 10 dernières années (Infante-Rivard et coll., 1999, 2000b et c, 2002a et b ; Clavel et coll., 2005). Les polymorphismes génétiques et les expositions environnementales analysés dans ces études sont donnés dans le tableau 20.I.

Les interactions entre d'une part la consommation de tabac de la mère durant la grossesse et le polymorphisme *GSTM1* de l'enfant, d'autre part la consommation d'alcool et le polymorphisme *CYP1A1*2A*, ont été analysées dans les deux études. Une augmentation du risque de leucémie a été observée chez les enfants dont les mères fumaient plus de 20 cigarettes par jour durant les second et troisième trimestres de grossesse et porteurs de l'allèle variant *CYP1A1*2A* (OR = 2,8) dans l'étude canadienne. Les résultats de l'étude française sont également en faveur d'une interaction entre ces deux facteurs (OR = 2,2). En revanche, les résultats des deux études sur l'interaction entre la consommation d'alcool de la mère durant la grossesse et la délétion du gène *GSTM1* sont discordants.

L'étude canadienne suggère par ailleurs une augmentation du risque de leucémie chez les enfants exposés à certains insecticides/pesticides et porteurs de l'allèle variant *CYP1A1*2A* (OR = 5,6) ou *CYP1A1*2B* (OR = 4,7), exposés au tabac et porteurs de l'allèle variant *CYP1A1*4* (OR = 5,4), et exposés à l'alcool et porteurs de l'allèle variant *CYP2E1*5* (OR = 4,9). Les résultats concernant les interactions entre les trihalométhanes contenus dans l'eau de boisson et les polymorphismes des glutathion S-transférases sont difficilement interprétables compte tenu de l'imprécision des données d'exposition recueillies dans cette étude.

Enfin, d'autres interactions significatives ont été suggérées dans l'étude française : consommation de tabac et délétion du gène *GSTM1* (OR = 2,3) et consommation de café et allèle variant *NQO1* (OR = 0,5).

Les nombres de sujets à la fois porteurs des allèles variants et exposés aux facteurs environnementaux, en général de l'ordre d'une dizaine de cas, sont cependant très faibles et on ne peut exclure que l'ensemble des associations observées ne soient dues au hasard. D'autres études, portant sur des effectifs plus larges, sont encore nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires.

Tableau 20.I : Synthèse des études d'interactions gène-environnement dans les leucémies aigües de l'enfant

Références	Facteur environnemental	Facteur génétique	Type d'étude (effectifs)
Infante-Rivard et coll., 2002a	Trihalométhanes (eau de boisson)[a]	CYP2E1 *5 Délétion GSTT1	Cas seuls (170)
Infante-Rivard et coll., 1999	Pesticides/insecticides (domestiques)[b]	CYP1A1 *2A, *2B, *4 CYP2D6 *3, *4 Délétion GSTM1 Délétion GSTT1	Cas seuls (123)
Infante-Rivard et coll., 2000c	Irradiation postnatale (visée diagnostic)	MLH1 Ile219Val MSH3 Arg940Glu, Thr1036Ala XRCC1 Arg194Trp	Cas seuls (129)
Infante-Rivard et coll., 2000b	Tabac[b]	CYP1A1 *2A, *2B, *4	Cas seuls (158)
Infante-Rivard et coll., 2002b	Alcool[b]	CYP2E1 *5 Délétion GSTM1	Cas seuls (186)
Clavel et coll., 2005	Tabac, alcool, café[c]	CYP1A1 *2A Délétion GSTM1 Délétion GSTT1 GSTP1*B NQO1 *2 EPHX Tyr113His, His139Arg	Cas/témoins (219/105) + cas seuls (219)

[a] Exposition durant la grossesse jusqu'au diagnostic de leucémie

[b] Expositions pré- et postnatale recueillies ; seule celle de la mère durant la grossesse est considérée ici

[c] Exposition prénatale

Bibliographie

AHLBOM A, DAY N, FEYCHTING M, ROMAN E, SKINNER J, et coll. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2000, **83** : 692-698

AKIBA S, SUN QF, TAO ZF, ZHA YR, LIN ZX, HE WH, HIROO K. Infant leukemia mortality among the residents in high-background-radiation areas in Guangdong, China. *In* : High Levels of Natural Radiation 1996. Radiation Dose and Health Effects. WEI L, SUGAHARA T, TAO Z (Eds). Elsevier Science, Amsterdam, 1997 : 255-262

AKIBA S, TAO ZF, GANGADHARAN P. Child cancer risk in high background radiation areas. 5th International Conference on High Levels of Natural Radiation and radon Areas: Radiation Dose and Health Effects. Munich, Germany, Sept 2000, Book of Abstracts, 32

ALEXANDER FE, BOYLE P, CARLI PM, COEBERGH JW, DRAPER GJ, et coll. Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the Euroclus project. *Br J Cancer* 1998, **77** : 818-824

BADRINATH P, DAY NE, STOCKTON D. Seasonality in the diagnosis of acute lymphocytic leukaemia. *Br J Cancer* 1997, **75** : 1711-1713

BELLEC S, HEMON D, RUDANT J, GOUBIN A, CLAVEL J. Spatial and space-time clustering of childhood acute leukaemia in France from 1990 to 2000: a nationwide study. *Br J Cancer* 2006, **94** : 763-770

BENER A, DENIC S, GALADARI S. Longer breast-feeding and protection against childhood leukaemia and lymphomas. *Eur J Cancer* 2001, **37** : 234-238

BIRCH JM, ALEXANDER FE, BLAIR V, EDEN OB, TAYLOR GM, MCNALLY RJ. Space-time clustering patterns in childhood leukaemia support a role for infection. *Br J Cancer* 2000, **82** : 1571-1576

BOUGES S, DAURES J, HEBRARD M. Incidence des leucémies aiguës, lymphomes et cancers thyroïdiens chez les enfants de moins de 15 ans vivant autour du site nucléaire de Marcoule de 1985 à 1995. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999, **47** : 205-217

BOUTOU O, GUIZARD AV, SLAMA R, POTTIER D, SPIRA A. Population mixing and leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant. *Br J Cancer* 2002, **87** : 740-745

BUCKLEY JD, ROBISON LL, SWOTINSKY R, GARABRANT DH, LEBEAU M, et coll. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: a report from the Childrens. *Cancer Study Group Cancer Res* 1989, **49** : 4030-4037

CLAVEL J, PERRILLAT F. Expositions professionnelles des parents et cancers de l'enfant. *In* : Les cancers professionnels. PAIRON JC, BROCHARD P, LE BOURGEOIS JP, RUFFIÉ P (EDS). Éditions Margaux Orange, Paris, 2000 : 641-660

CLAVEL J, BELLEC S, REBOUISSOU S, MENEGAUX F, FEUNTEUN J et coll. Childhood leukaemia, polymorphisms of metabolism enzyme genes, and interaction with maternal tobacco, coffee and alcohol consumption during pregnancy. *Eur J Cancer Prev* 2005, **14** : 531-554

COLT JS, BLAIR A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998, **106** Suppl : 3909-3925

COMMITTEE ON MEDICAL ASPECTS OF RADIATION IN THE ENVIRONMENT. The incidence of cancer and leukaemia in young people in the vicinity of the Sellafield site, West Cumbria: Further studies and an update of the situation since the publication of the report of the Black Advisory Group in 1984. United Kingdom, Department of Health, London,1996, (Comare IV)

CROSIGNANI P, TITTARELLI A, BORGINI A, CODAZZI T, ROVELLI A, et coll. Childhood leukemia and road traffic: A population-based case-control study. *Int J Cancer* 2004, **108** : 596-599

DAVIS MK, SAVITZ DA, GRAUBARD BI. Infant feeding and childhood cancer. *Lancet* 1988, **23** : 65-68

DICKINSON HO, PARKER L. Quantifying the effect of population mixing on childhood leukaemia risk: the Seascale cluster. *Br J Cancer* 1999, **81** : 144-51

DIONAN J, MUIRHEAD CR, WAN SL, WRIXON AD. The risks of leukemia and other cancers in Thurso from radiation exposure. National Radiological Protection Board. United Kingdom, London, HMSO, 1986 (NRPB-R196)

DOCKERTY JD, SHARPLES KJ, BORMAN B. An assessment of spatial clustering of leukaemias and lymphomas among young people in New Zealand. *J Epidemiol Community Health* 1999a, **53** : 154-158

DOCKERTY JD, SKEGG DC, ELWOOD JM, HERBISON GP, BECROFT DM, LEWIS ME. Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1999b, **80** : 1483-1489

DOLL R, EVANS HJ, DARBY SC. Paternal exposure not to blame. *Nature* 1994, **367** : 678-680

DOLL R, WAKEFORD R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997, **70** : 130-139

DRAPER G, VINCENT T, KROLL ME, SWANSON J. Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *Bmj* 2005, **330** : 1290

EVRARD AS, HÉMON D, BILLON S, LAURIER D, JOUGLA E, et coll. Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in France, 1990-1998. *Eur J Cancer Prev* 2005, **14** : 147-157

EVRARD AS, HÉMON D, BILLON S, LAURIER D, JOUGLA E, et coll. Childhood Leukaemia Incidence and Background Ionizing Radiation-a French Ecological Study. *Health Phys* 2006a, **90** : 569-579

EVRARD AS, HÉMON D, MORIN A, LAURIER D, TIRMARCHE M, et coll. Childhood Leukaemia Incidence around French Nuclear Installations using a Geographic Zoning based on Gaseous Release Dose Estimates. *Br J Cancer* 2006b, **94** : 1342-1347

FEYCHTING M, SVENSSON D, AHLBOM A. Exposure to motor vehicle exhaust and childhood cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 8-11

GARDNER MJ, SNEE MP, HALL AJ, POWELL CA, DOWNES S, TERRELL JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990, **300** : 423-429

GILHAM C, PETO J, SIMPSON J, ROMAN E, EDEN TO, et coll. Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from UK case-control study. *BMJ* 2005, **330** : 1294

GREAVES MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988, **2** :120-125

GREAVES M. In utero origins of childhood leukaemia. *Early Hum Dev* 2005, **81** : 123-129

GREAVES MF, ALEXANDER FE. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? *Leukemia* 1993, **73** : 49-60

GREENLAND S, SHEPPARD AR, KAUNE WT, POOLE C, KELSH MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology* 2000, **11** : 624-634

GROUPE RADIOÉCOLOGIE NORD-COTENTIN. Volume 4 : Estimation des doses et des risques de leucémies associés. Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, France, Juil 1999

GUSTAFSSON B, CARSTENSEN J. Space-time clustering of childhood lymphatic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas in Sweden. *Eur J Epidemiol* 2000, **16** : 1111-1116

HARDELL L, DREIFALDT AC. Breast-feeding duration and the risk of malignant diseases in childhood in Sweden. *Eur J Clin Nutr* 2001, **55** : 179-85

HARRISON RM, LEUNG PL, SOMERVAILLE L, SMITH R, GILMAN E. Analysis of incidence of childhood cancer in the West Midlands of the United Kingdom in relation to proximity to main roads and petrol stations. *Occup Environ Med* 1999, **56** : 774-780

HATTCHOUEL JM, LAPLANCHE A, HILL C. Leukaemia mortality around French nuclear sites. *Br J Cancer* 1995, **71** : 651-653

INFANTE-RIVARD C, LABUDA D, KRAJINOVIC M, SINNET D. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology* 1999, **10** : 481-487

INFANTE-RIVARD C, FORTIER I, OLSON E. Markers of infection, breast-feeding and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000a, **83** : 1559-1564

INFANTE-RIVARD C, KRAJINOVIC M, LABUDA D, SINNET D. Parental smoking, CYP1A1 genetic polymorphisms and childhood leukemia (Quebec, Ontario). *Cancer Causes Control* 2000b, **11** : 547-553

INFANTE-RIVARD C, MATHONNET G, SINNET D. Risk of childhood leukemia associated with diagnostic irradiation and polymorphisms in DNA repair genes. *Environ Health Perspect* 2000c, **108** : 495-498

INFANTE-RIVARD C, AMRE D, SINNET D. GSTT1 and CYP2E1 polymorphisms and trihalomethanes in drinking water: effect on childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 2002a, **110** : 591-593

INFANTE-RIVARD C, KRAJINOVIC M, LABUDA D, SINNET D. Childhood acute lymphoblastic leukemia associated with parental alcohol consumption and polymorphisms of carcinogen-metabolizing genes. *Epidemiology* 2002b, **13** : 277-281

JARVHOLM B, FORSBERG B. Childhood cancer and possible exposure to benzene from traffic and petrol stations. *Occup Environ Med* 2000, **57** : 500-501

JOHN EM, SAVITZ DA, SANDLER DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1991, **133** : 123-132

JOURDAN-DA SILVA N, PEREL Y, MECHINAUD F, PLOUVIER E, GANDEMER V, et coll. Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia *Br J Cancer* 2004, **90** : 139-45

KABUTO M, NITTA H, YAMAMOTO S, YAMAGUCHI N, AKIBA S, et coll. Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: A case-control study of childhood leukemia and residential power-frequency magnetic fields in Japan. *Int J Cancer* 2006, **119** : 643-650

KALETSCH U, KAATSCH P, MEINERT R, SCHUZ J, CZARWINSKI R, MICHAELIS J. Childhood cancer and residential radon exposure - results of a population-based case-control study in Lower Saxony (Germany). *Radiat Environ Biophys* 1999, **38** : 211-215

KENDALL GM, SMITH TJ. Doses to organs and tissues from radon and its decay products. *J Radiol Prot* 2002, **22** : 389-406

KINLEN L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain (see comments). *Lancet* 1988, **2** : 1323-1327

KINLEN LJ, PETRIDOU E. Childhood leukemia and rural population movements: Greece, Italy, and other countries. *Cancer Causes Control* 1995, **6** : 445-450

KINLEN LJ, CLARKE K, HUDSON C. Evidence from population mixing in British New Towns 1946-85 of an infective basis for childhood leukaemia (see comments). *Lancet* 1990, **336** : 577-582

KINLEN LJ, HUDSON CM, STILLER CA. Contacts between adults as evidence for an infective origin of childhood leukaemia: an explanation for the excess near nuclear establishments in west Berkshire? *Br J Cancer* 1991, **64** : 549-554

KINLEN LJ, O'BRIEN F, CLARKE K, BALKWILL A, MATTHEWS F. Rural population mixing and childhood leukaemia: effects of the North Sea oil industry in Scotland, including the area near Dounreay nuclear site. *BMJ* 1993, **306** : 743-748

KINLEN LJ, DICKSON M, STILLER CA. Childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma near large rural construction sites, with a comparison with Sellafield nuclear site. *BMJ* 1995, **310** : 763-768

KNOX EG, GILMAN EA. Hazard proximities of childhood cancers in Great Britain from 1953-80. *J Epidemiol Community Health* 1997, **51** : 151-159

KOUSHIK A, KING WD, MCLAUGHLIN JR. An ecologic study of childhood leukemia and population mixing in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 483-490

KROLL ME, DRAPER GJ, STILLER CA, MURPHY MF. Childhood leukemia incidence in Britain, 1974-2000: time trends and possible relation to influenza epidemics. *J Natl Cancer Inst* 2006, **98** : 417-420

LANCASHIRE RJ, SORAHAN T. Breastfeeding and childhood cancer risks: OSCC data. *Br J Cancer* 2003, **88** : 1035-1037

LAURIER D. Leucémies chez les moins de 25 ans autour d'installations nucléaires en France et à l'étranger : revue des études épidémiologiques descriptives. *Radioprotection* 1999, **34** : 149-176

LAURIER D, BARD D. Epidemiologic Studies of Leukaemia among Persons under 25 Years of Age Living Near Nuclear Sites. *Epidemiol Rev* 1999, **21** : 188-206

LAURIER D, ROMMENS C, DROMBRY-RINGEARD C, MERLE-SZEREMETA A, DEGRANGE JP. Evaluation du risque de leucémie radio-induite à proximité d'installations nucléaires: l'étude radio-écologique Nord-Cotentin. *Rev Epidémiol Santé Publique* 2000, **48** : 24-36

LAURIER D, VALENTY M, TIRMARCHE M. Radon Exposure and the Risk of Leukemia: a Review of Epidemiologic Studies. *Health Phys* 2001, **81** : 272-288

LAURIER D, GROSCHE B, HALL P. Risk of Childhood Leukaemia in the Vicinity of Nuclear Installations: Findings and Recent Controversies. *Acta Oncol* 2002, **41** : 14-24

LEISS JK, SAVITZ DA. Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. *Am J Public health* 1995, **85** : 249-252

LITTLE MP, CHARLES MW, WAKEFORD R. A review of the risks of leukemia in relation to parental pre-conception exposure to radiation. *Health Phys* 1995, **68** : 299-310

LOWENGART RA, PETERS JM, CICIONI C, BUCKLEY J, BERNSTEIN L, et coll. Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *J Natl Cancer Inst* 1987, **79** : 39-46

LUBIN JH, LINET MS, BOICE JD JR, BUCKLEY J, CONRATH SM, et coll. Case-control study of childhood acute lymphoblastic leukemia and residential radon exposure. *J Natl Cancer Inst* 1998, **90** : 294-300

MA X, BUFFLER PA, SELVIN S, MATTHAY KK, WIENCKE JK, et coll. Daycare attendance and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2002a, **86** : 1419-1424

MA X, BUFFLER PA, GUNIER RB, DAHL G, SMITH MT, et coll. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukaemia. *Environ Health Perspect* 2002b, **110** : 955-60

MACKENZIE J, PERRY J, FORD AM, JARRETT RF, GREAVES M. JC and BK virus sequences are not detectable in leukaemic samples from children with common acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 1999, **81** : 898-899

MAGNANI C, PASTORE G, LUZZATTO L, TERRACINI B. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori* 1990, **76** : 413-419

MEINERT R, KAATSCH P, KALETSCH U, KRUMMENAUER F, MIESNER A, MICHAELIS J. Childhood leukaemia and exposure to pesticides: results of a case-control study in northern Germany. *Eur J Cancer* 1996, **32A** : 1943-1948

MENEGAUX F, STEFFEN C, BELLEC S, BARUCHEL A, LESCOEUR B, et coll. Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia. *Cancer Detect Prev* 2005, **29** : 487-493

MENEGAUX F, BARUCHEL A, BERTRAND Y, LESCOEUR B, LEVERGER G, et coll. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occup Environ Med* 2006, **63** : 131-134

NEGLIA JP, LINET MS, SHU XO, SEVERSON RK, POTTER JD, et coll. Patterns of infection and day care utilization and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000, **82** : 234-40

NORDLINDER R, JARVHOLM B. Environmental exposure to gasoline and leukemia in children and young adults--an ecology study. *Int Arch Occup Environ Health* 1997, **70** : 57-60

PANG D, MCNALLY R, BIRCH JM. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer* 2003, **88** : 373-381

PEARSON RL, WACHTEL H, EBI KL. Distance-weighted traffic density in proximity to a home is a risk factor for leukemia and other childhood cancers. *J Air Waste Manag Assoc* 2000, **50** : 175-180

PERRILLAT F, CLAVEL J, AUCLERC MF, BARUCHEL A, LEVERGER G, et coll. Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia: a multicentre French case-control study. *Br J Cancer* 2002a, **86** : 1064-1069

PERRILLAT F, CLAVEL J, JAUSSENT I, BARUCHEL A, LEVERGER G, et coll. Breast-feeding, fetal loss and childhood acute leukaemia. *Eur J Pediatr* 2002b, **16** : 1235-1237

PETRIDOU E, KASSIMOS D, KALMANTI M, KOSMIDIS H, HAIDAS S, et coll. Age of exposure to infections and risk of childhood leukaemia. *BMJ* 1993, **307** : 774

PETRIDOU E, REVINTHI K, ALEXANDER FE, HAIDAS S, KOLIOUSKAS D, et coll. Space-time clustering of childhood leukaemia in Greece: evidence supporting a viral aetiology. *Br J Cancer* 1996, **73** : 1278-1283

PETRIDOU E, TRICHOPOULOS D, KALAPOTHAKI V, POURTSIDIS A, KOGEVINAS M, et coll. The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study. *Br J Cancer* 1997, **76** : 1241-1247

POBEL D, VIEL JF. Case-control study of leukaemia among young people near La Hague nuclear reprocessing plant: the environmental hypothesis revisited. *BMJ* 1997, **314** : 101-106

PRESTON DL, KUSUMI S, TOMONAGA M, IZUMI S, RON E, et coll. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994, **137** : S68-97

PRESTON DL, PIERCE DA, SHIMIZU Y, CULLINGS HM, FUJITA S, FUNAMOTO S, KODAMA K. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 2004, **162** : 377-389

REYNOLDS P, VON BEHREN J, GUNIER RB, GOLDBERG DE, HERTZ A. Residential exposure to traffic in California and childhood cancer. *Epidemiology* 2004, **15** : 6-12

RICHARDSON RB, EATOUGH JP, HENSHAW DL. Dose to red bone marrow from natural radon and thoron exposure. *Br J Radiol* 1991, **64** : 608-624

ROBISON LL, BUCKLEY JD, DAIGLE AE, WELLS R, BENJAMIN D, et coll. Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Childrens Cancer Study Group). *Cancer* 1989, **63** : 1904-1911

ROMMENS C, LAURIER D, SUGIER A. Methodology and results of the Nord-Cotentin radioecological study. *J Radiol Prot* 2000, **20** : 361-380

ROMMENS C, RINGEARD C, HUBERT P. Exposure of red bone marrow to ionising radiation from natural and medical sources in France. *J Radiol Prot* 2001, **21** : 209-219

RON E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003, **85** : 47-59

ROSENBAUM PF, BUCK GM, BRECHER ML. Early child-care and preschool experiences and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Am J Epidemiol* 2000, **152** : 1136-1144

ROSS JA, POTTER JD, REAMAN GH, PENDERGRASS TW, ROBISON LL. Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia (United States): a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes Control* 1996, **7** : 581-590

RUDANT J, BACCAINI B, RIPERT M, GOUBIN A, BELLEC S, et coll. Population-mixing at the place of residence at the time of birth and incidence of childhood leukaemia in France. *Eur J Cancer* 2006, **42** : 927-933

SANS S, ELLIOTT P, KLEINSCHMIDT I, SHADDICK G, PATTENDEN S, et coll. Cancer incidence and mortality near the Baglan Bay petrochemical works, South Wales. *Occup Environ Med* 1995, **52** : 217-224

SAVITZ DA, FEINGOLD L. Association of childhood cancer with residential traffic density. *Scand J Work Environ Health* 1989, **15** : 360-363

SEVERSON RK, BUCKLEY JD, WOODS WG, BENJAMIN D, ROBISON LL. Cigarette smoking and alcohol consumption by parents of children with acute myeloid leukemia: an analysis within morphological subgroups--a report from the Childrens Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993, **2** : 433-439

SHU XO, GAO YT, BRINTON LA, LINET MS, TU JT, et coll. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer* 1988, **62** : 635-644

SHU XO, ROSS JA, PENDERGRASS TW, REAMAN GH, LAMPKIN B, ROBISON LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study. *J Natl Cancer Inst* 1996, **88** : 24-31

SHU XO, LINET MS, STEINBUCH M, WEN WQ, BUCKLEY JD, et coll. Breast-feeding and risk of childhood acute leukaemia. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91** : 1765-1772

SMITH MA, CHEN T, SIMON R. Age-specific incidence of acute lymphoblastic leukemia in U.S. children: in utero initiation model. *J Natl Cancer Inst* 1997, **89** : 1542-1544

SMITH MA, SIMON R, STRICKLER HD, MCQUILLAN G, RIES LA, LINET MS. Evidence that childhood acute lymphoblastic leukemia is associated with an infectious agent linked to hygiene conditions. *Cancer Causes Control* 1998, **92** : 85-98

STEFFEN C, AUCLERC MF, AUVRIGNON A, BARUCHEL A, KEBAILI K, et coll. Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 773-778

STEINBUCH M, WEINBERG CR, BUCKLEY JD, ROBISON LL, SANDLER DP. Indoor residential radon exposure and risk of childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 1999, **81** : 900-906

STILLER CA, BOYLE PJ. Effect of population mixing and socioeconomic status in England and Wales, 1979-85, on lymphoblastic leukaemia in children. *BMJ* 1996, **313** : 1297-1300

STJERNFELDT M, BERGLUND K, LINDSTEN J, LUDVIGSSON J. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. *Lancet* 1986, **1** : 1350-1352

TRIVERS KF, MERTENS AC, ROSS JA, STEINBUCH M, OLSHAN AF, et coll. Parental marijuana use and risk of childhood acute myeloid leukaemia: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada). *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006, **20** : 110-118

UK CHILDHOOD CANCER STUDY INVESTIGATORS. Breastfeeding and childhood cancer. *Br J Cancer* 2001, **85** : 1685-1694

UK CHILDHOOD CANCER STUDY INVESTIGATORS. The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 1: radon gas. *Br J Cancer* 2002, **86** : 1721-1726

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. Volume II, Effects. New York, United Nations, 2000

VAN DUIJN CM, VAN STEENSEL-MOLL HA, COEBERGH JW, VAN ZANEN GE. Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia: an association with maternal alcohol consumption during pregnancy? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994, **3** : 457-460

VAN STEENSEL-MOLL HA, VALKENBURG HA, VAN ZANEN GE. Childhood leukemia and infectious diseases in the first year of life: a register-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1986, **124** : 590-594

VIEL JF, POBEL D, CARRE A. Incidence of leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant: a sensitivity analysis. *Stat Med* 1995, **14** : 2459-2472

VISSER O, VAN WIJNEN JH, VAN LEEUWEN FE. Residential traffic density and cancer incidence in Amsterdam, 1989-1997. *Cancer Causes Control* 2004, **15** : 331-339

WAKEFORD R, LITTLE MP. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol* 2003, **79** : 293-309

WERTHEIMER N, LEEPER E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979, **109** : 273-284

WESTERBEEK RM, BLAIR V, EDEN OB, KELSEY AM, STEVENS RF, et coll. Seasonal variations in the onset of childhood leukaemia and lymphoma. *Br J Cancer* 1998, **78** : 119-124

WHITE-KONING M, HÉMON D, LAURIER D, TIRMARCHE M, JOUGLA E, et coll. Incidence of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear sites in France, 1990-1998. *Br J Cancer* 2004, **91** : 916-922

WHITE-KONING M, HÉMON D, LAURIER D, TIRMARCHE M, JOUGLA E, et coll. Incidence des leucémies de l'enfant aux alentours des sites nucléaires français entre 1990 et 1998. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2006, **4** : 31-32

WILKINSON P, THAKRAR B, WALLS P, LANDON M, FALCONER S, et coll. Lymphohaematopoietic malignancy around all industrial complexes that include major oil refineries in Great Britain. *Occup Environ Med* 1999, **56** : 577-580

Principaux constats et propositions

Les hémopathies malignes peuvent concerner le tissu myéloïde ou lymphoïde. Chez l'adulte, ce sont les leucémies chroniques qui sont les plus fréquentes. Chez l'enfant, ce sont les leucémies aiguës qui prédominent. L'évolution des connaissances au niveau moléculaire permet une meilleure définition des différentes entités. Cependant, ces connaissances sont encore trop récentes pour avoir été intégrées dans les données des différents registres généraux. Seuls des registres spécialisés permettent d'apporter des précisions sur l'évolution de l'incidence et de la mortalité des différentes hémopathies malignes.

Augmentation d'incidence des lymphomes non hodgkiniens

Les données disponibles font apparaître une augmentation isolée des taux d'incidence et de mortalité des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte sur la période 1970-2000, qui ne paraît pas expliquée par des artefacts d'enregistrement. Toutefois, l'impact des modifications des méthodes de diagnostic, d'enregistrement et de classement reste difficile à quantifier. Un exemple extrême d'hétérogénéité spatiotemporelle de l'enregistrement en France est celui des leucémies lymphoïdes chroniques, classées avec les lymphomes lymphocytiques dans la classification internationale. Il s'agit en effet de pathologies souvent suivies en ambulatoire hors des centres hospitaliers et diversement accessibles d'un registre à l'autre. Toutefois, l'augmentation d'incidence observée ne repose pas sur cette catégorie de lymphomes.

L'incidence des leucémies et des lymphomes de l'enfant a été stable en France depuis 1990, et l'interprétation de l'augmentation d'incidence notée par certains pays pour des périodes plus anciennes est à confronter aux évolutions parfois importantes des conditions d'enregistrement.

Chez l'adulte comme chez l'enfant, on ne dispose que de très peu de données sur les hémopathies malignes dans les Dom/Tom.

Il existe des disparités d'incidence des hémopathies lymphoïdes entre pays. Certaines d'entre elles ont une origine connue, c'est le cas du sida pour les lymphomes de l'adulte ou de l'interaction entre paludisme et EBV pour les lymphomes de Burkitt africains. Dans le cas particulier des leucémies de l'enfant, majoritairement lymphoblastiques, l'incidence paraît plus élevée dans les pays les plus occidentalisés. Ce constat tend à suggérer que les infections

banales de l'enfant (ayant diminué dans les pays industrialisés) pourraient avoir un effet protecteur.

Toutefois, ces sources de disparités à grande échelle restent l'exception et les données d'épidémiologie descriptive ne révèlent pas de structure spatiale ou temporelle évocatrice de facteurs de risque nouveaux.

Peu de facteurs de risque établis

En dehors des infections à EBV, *Helicobacter pylori* et HTLV1, dont le rôle dans l'apparition des hémopathies lymphoïdes est bien connu, l'un des principaux facteurs de risque établis, chez l'adulte comme chez l'enfant, est l'exposition aux radiations ionisantes à fortes doses. Les mesures de prévention permettent d'éviter la majorité des situations entraînant des expositions élevées. Néanmoins, la question d'un faible risque possiblement associé à l'exposition aux rayonnements d'origine naturelle à faible dose reste ouverte, en particulier pour les contaminations internes. En effet, si les données épidémiologiques actuelles ne permettent pas de mettre en évidence de risque aux faibles doses, elles ne permettent pas non plus de déterminer un seuil en dessous duquel le risque n'existe plus.

La prévention a également permis de contrôler le risque de leucémie lié au benzène en milieux professionnels et domestiques. Cependant, des expositions environnementales au benzène, dues à la pollution de l'air par les gaz d'échappement ou au tabagisme passif, pourraient induire une augmentation du risque d'hémopathies de l'enfant et de l'adulte, qui reste à évaluer et à quantifier.

Ces facteurs de risque reconnus concernent les leucémies, dont la prévalence n'a pas particulièrement augmenté au cours des trois dernières décennies. L'augmentation d'incidence des lymphomes non hodgkiniens non liés au sida ne peut pas leur être imputée.

Des facteurs de risque suspectés

Les dernières décennies ont produit une importante littérature épidémiologique sur les hémopathies malignes. Malgré la diversité des populations et l'hétérogénéité des définitions des expositions ou des hémopathies, plusieurs expositions de l'environnement général ou professionnel sont régulièrement retrouvées et pourraient constituer des facteurs de risque.

Ainsi, les expositions professionnelles aux pesticides et aux PCB ont été, de manière répétitive, mises en cause dans les lymphomes de l'adulte.

L'implication des expositions professionnelles au formaldéhyde est également discutée dans les leucémies. Les difficultés liées à l'évaluation rétrospective des expositions professionnelles et le manque de données prospectives handicapent ces recherches et empêchent encore de porter des conclusions précises.

Les expositions résidentielles aux champs magnétiques à extrêmement basse fréquence et aux pesticides à usage domestique sont mises en cause dans les leucémies de l'enfant. Pour ces associations, la littérature, bien que discutée, est assez convergente. Le rôle du radon résidentiel est lui également évoqué. Le manque de données environnementales objectives constitue là aussi un frein à l'avancée des connaissances.

Le rôle du virus de l'hépatite C dans les lymphomes de l'adulte se confirme. Chez l'enfant, des arguments indirects suggèrent l'existence d'un ou plusieurs virus leucémogènes, à l'instar de nombreux modèles animaux, mais aucune piste précise ne peut être retenue.

Enfin, des facteurs de susceptibilité individuelle, dans la mesure où ils modulent la réponse de l'organisme aux agressions extérieures infectieuses, chimiques ou physiques, concourent vraisemblablement aux variations des risques environnementaux dans la population. Ils sont encore très peu explorés.

Il est intéressant de noter que pour que des facteurs de risque soient à même d'expliquer une augmentation d'incidence des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte et, dans certains pays, des leucémies de l'enfant, il faudrait que leur prévalence soit suffisante et qu'elle ait augmenté sur la période concernée (étendue pour tenir compte des probables temps de latence). Aucun des facteurs de risque émergents ne semble remplir ces conditions.

Recommandations

L'enregistrement des hémopathies malignes doit encore être amélioré. D'importants progrès ont été faits au cours des toutes dernières années, et l'effort doit se poursuivre pour que l'exhaustivité de l'enregistrement et la classification des cas soient le plus possible homogènes au sein du réseau Francim, en s'appuyant sur les registres spécialisés en hématologie. L'amélioration, selon ces critères, de l'enregistrement en Dom/Tom est indispensable.

La connaissance des populations exposées à des facteurs de risque suspectés reste insuffisante. Des bases de données nationales bien construites font vraiment défaut dans le domaine des risques environnementaux. C'est le cas par exemple des expositions aux radiations ionisantes naturelles, qu'il serait important de mesurer de façon systématique avec une densité de points suffisante, ou encore du trafic automobile, indicateur indirect de la pollution

par les gaz d'échappement, dont il n'existe pas de base centralisée. Des annuaires historisés des entreprises potentiellement polluantes sont également nécessaires, notamment pour les études fondées sur des systèmes d'information géographiques. Des bases de données historisées s'imposent également dans le cas des expositions professionnelles.

La recherche sur les facteurs de risque environnementaux est un objectif majeur. Elle doit se faire à grande échelle, avec des données cytologiques et histologiques relues et précises de façon à réduire le risque d'agréger des pathologies distinctes sur le plan étiologique. L'utilisation de tumorothèque permettrait d'utiliser des critères de génomique tumorale peut-être plus appropriés pour le classement des cas.

La recherche doit pouvoir utiliser autant que possible des données objectives d'exposition, d'où l'importance des bases de données environnementales évoquées plus haut. Des marqueurs d'exposition peuvent être envisagés dans un nombre limité de cas (PCB, dioxines, organochlorés, sérologies, marqueurs viraux par exemple). Toutefois, pour que cette mesure ait du sens, elle doit représenter l'exposition d'une période pertinente, c'est-à-dire ni trop ancienne, ni trop récente par rapport aux temps d'induction et de latence du cancer, et ne pas avoir été altérée par la maladie.

L'étude des facteurs constitutionnels de sensibilité aux facteurs environnementaux est également un objectif important, ce qui suppose d'identifier des profils contrastés à partir d'ensembles pertinents de polymorphismes, et de modéliser de façon adéquate les interactions au sein de ces polymorphismes d'une part et entre ces polymorphismes et les facteurs environnementaux d'autre part. Beaucoup de recherche reste à faire dans ce domaine, l'essentiel des travaux sur ces facteurs étant à l'heure actuelle limité aux seuls liens gènes-hémopathies.

Enfin, compte tenu du nombre et de l'intrication des pistes de recherche sur les facteurs de risque environnementaux d'hémopathies malignes, les soutiens financiers doivent éviter une programmation trop étroite et à trop court terme de la recherche et privilégier des critères d'excellence scientifique.

V

Tumeurs cérébrales

21

Classification histologique et pathologie moléculaire

La classification des tumeurs cérébrales selon l'OMS est actuellement la plus utilisée (WHO, 2000). Elle distingue les tumeurs d'origine neuroépithéliale, dont les gliomes constituent la très grande majorité, les tumeurs développées aux dépens des nerfs crâniens (schwannomes en majorité), les tumeurs des méninges (méningiomes le plus souvent), les tumeurs germinales et les tumeurs de la région sellaire, ainsi que les lymphomes primitifs du système nerveux central (traités avec les hémopathies) (tableau 21.I).

Tableau 21.I : Classification simplifiée des tumeurs du système nerveux central (d'après WHO, 2000)

Tumeurs neuroépithéliales
Tumeurs astrocytaires
Astrocytome pilocytique (grade I)
Astrocytome diffus (grade II)
Astrocytome anaplasique (grade III)
Glioblastome (grade IV)
Tumeurs oligodendrogliales
Gliomes mixtes
Oligoastrocytomes
Tumeurs épendymaires
Tumeurs des plexus choroïdes
Tumeurs gliales d'origine incertaine
Tumeurs mixtes glio-neuronales
Gangliocytome, ganglioglome
Tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique (DNET)
Tumeurs neuroblastiques
Tumeurs du parenchyme pinéal
Tumeurs embryonnaires
Médulloblastome
Tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET)
Tumeurs méningées primitives
Méningiome
Tumeurs mésenchymateuses (lipomes, sarcomes, leiomyomes…)
Tumeurs des nerfs périphériques
Schwannome
Neurofibrome
Périneurome

Lymphome primitif du système nerveux central et tumeurs hématopoiétiques
Lymphomes malins
Plasmocytome
Sarcome granulocytique
Tumeurs des cellules germinales
Tératome
Carcinome embryonnaire
Choriocarcinome
Tumeurs de la région sellaire
Craniopharyngiome
Métastases intracrâniennes
Cérébrales
Durales
Méningées

Tumeurs neuroépithéliales

Les tumeurs neuroépithéliales représentent les tumeurs cérébrales primaires les plus fréquentes. Elles ont pour origine, soit les neurones, soit les cellules entourant les neurones (les cellules gliales). Certaines tumeurs sont mixtes c'est-à-dire qu'elles sont composées d'un mélange de neurones et de cellules gliales. Dans cette catégorie, on trouve des tumeurs plus rares qui proviennent d'autres types cellulaires. La classification de l'OMS (WHO, 2000) distingue au total 10 catégories principales de tumeurs neuroépithéliales, dont les principales sont les gliomes (astrocytomes, oligodendrogliomes et gliomes mixtes).

Gliomes

La classification de l'OMS, la plus utilisée, résulte d'un consensus (Kleihues, 2000). Elle repose sur des critères morphologiques qualitatifs et donc hautement subjectifs (tableau 21.II), d'où le taux élevé de discordances inter-observateurs (Coons et coll., 1997). En effet, l'origine cellulaire de ces tumeurs demeure encore hypothétique et l'on ne dispose actuellement d'aucun marqueur fiable de lignage, le diagnostic histologique reposant uniquement sur les similitudes des cellules tumorales avec les astrocytes ou les oligodendrocytes normaux.

En se basant sur différents critères histologiques, ces tumeurs sont classées de I à IV selon leur degré de malignité :
• le grade I (tumeurs bénignes) correspond à des tumeurs à croissance lente et normalement bien circonscrites, bien qu'elles puissent envahir de grandes régions du cerveau. Selon la localisation, une ablation chirurgicale ou une biopsie peut être recommandée ;
• le grade II correspond à des tumeurs à croissance lente, mais, contrairement aux tumeurs de grade I, leurs limites sont imprécises. Les entités tumorales appartenant à ce groupe sont moins nombreuses que celles du grade I ;

• le grade III (tumeurs malignes) correspond à des tumeurs anaplasiques. Dans les tumeurs de bas grade (I et II), des foyers de cellules anaplasiques (cellules ayant perdu une partie de leurs caractères propres donc anormales) se développent activement. Leur évolution est plus rapide que celle des tumeurs de bas grade ;
• le grade IV correspond à des tumeurs malignes. Ces tumeurs peuvent contenir divers types de cellules qui se multiplient rapidement et ayant une forte tendance nécrosante spontanée. Elles ne sont pas bien définies et s'infiltrent dans le cerveau.

Trois types de gliomes sont distingués : les astrocytomes, les oligodendrogliomes et les oligo-astrocytomes. Les astrocytomes sont divisés en 4 grades : astrocytomes pilocytiques (grade I), astrocytomes diffus (grade II), astrocytomes anaplasiques (grade III) et glioblastomes multiformes (grade IV). Les oligodendrogliomes sont classés en grade II et grade III (ou anaplasiques), de même que les gliomes mixtes ou oligo-astrocytomes. La seule analyse morphologique des gliomes n'est pas pleinement satisfaisante et il est vraisemblable que dans le futur des marqueurs moléculaires seront pris en compte dans la classification de ces tumeurs, en complément de l'analyse morphologique, comme en témoigne dès à présent l'importance de la perte des chromosomes 1p et 19q dans les oligodendrogliomes (cf. infra) (Cairncross et coll., 1998). D'un point de vue clinique, il convient de distinguer les astrocytomes pilocytiques (grade I) des autres gliomes de bas grade (grade II). De même, dans les gliomes de haut grade, il convient de distinguer les oligodendrogliomes anaplasiques des astrocytomes anaplasiques et glioblastomes, car leur histoire naturelle et leur réponse au traitement diffèrent. Les critères diagnostiques de la classification selon l'OMS sont rapportés dans le tableau 21.II (Kleihues, 2000).

Tableau 21.II : Classification des gliomes selon l'OMS (WHO, 2000)

	Différenciation	Densité cellulaire	Atypies cytonucléaires	Activité mitotique	Nécrose	Prolifération capillaire
AII	Élevée	Modérée	Occasionnelles	≤ 1 mitose	Absente	Absente
AIII	Anaplasie focale ou dispersée	Augmentée de façon diffuse ou focale	Présentes	Présente	Absente	Absente
GBM IV	Faible	Élevée	Marquées	Marquée	Présente	Présente
OII	Élevée	Modérée	Possibles	Occasionnelle	Absente	Absente
OIII	Anaplasie focale ou dispersée	Augmentée	Possibles	Possiblement forte	Possible	Possible
OAII	Élevée	Faible ou modérée	?	Absente ou faible	Absente	Absente
OAIII	?	Augmentée	Possibles	Possiblement forte	Possible	Possible

AII : astrocytome grade II ; AIII : astrocytome grade III ; GBM : glioblastome ; OII : oligodendrogliome grade II ; OIII : oligodendrogliome grade III ; OAII : oligoastrocytome grade II ; OAIII : oligoastrocytome grade III

L'astrocytome pilocytique de grade I doit être considéré à part. Il survient électivement chez l'enfant et l'adulte jeune, volontiers sur la ligne médiane – voies optiques et hypothalamus (associé alors dans 25 à 50 % des cas à une neurofibromatose de type 1, appelée NF1) – et le cervelet. Souvent kystique, bien limité, et prenant le contraste (mais de façon inconstante au niveau du nerf optique), il dégénère exceptionnellement et l'évolution est le plus souvent indolente. Histologiquement, il est constitué de deux composantes : l'une, compacte, est formée de cellules bipolaires avec fibres de Rosenthal, qui sont des agrégats éosinophiles intracytoplasmiques de protéine gliale fibrillaire (GFAP) ; l'autre a une texture lâche, myxoïde avec aspect microkystique. Une importante anisocaryose et même un aspect de nécrose avec prolifération endothéliocapillaire peuvent être visibles sans que leur signification pronostique soit clairement établie (Kleihues, 2000). La génétique des astrocytomes pilocytiques est mal connue ; le gène de la NF1 est impliqué dans les astrocytomes pilocytiques de la NF1 mais pas dans les formes sporadiques.

L'astrocytome diffus de grade II (par opposition à l'astrocytome pilocytique, de grade I) est composé de cellules (présumées astrocytes) néoplasiques bien différenciées d'aspect fibrillaire, ou gémistocytique, réalisant une structure lâche, souvent microkystique. Les astrocytomes diffus de grade II présentent fréquemment une mutation du gène *P53*. Par ailleurs, la mutation germinale du gène *P53* prédispose à la survenue (entre autres cancers) de gliomes de type astrocytaire dans le cadre d'un syndrome de Li-Fraumeni (Zhou et coll., 1999).

L'oligodendrogliome de grade II, souvent de localisation frontale, apparaît hypodense au scanner (en hyposignal T1 en IRM). La prise de contraste, absente dans les bas grades, traduit le passage à l'anaplasie (grade III). Histologiquement, il est caractérisé par la présence de cellules rondes entourées d'un halo périnucléaire (aspect en « nid d'abeille » ou en « œuf sur le plat »). Les vaisseaux sont volontiers rectilignes (en « bréchet de poulet »). Les critères d'anaplasie sont rapportés dans le tableau 21.II. L'altération génétique la plus fréquente des oligodendrogliomes est la perte conjointe des chromosomes 1p et 19q, avec translocation (Jenkins et coll., 2006). Elle est associée à un pronostic favorable (Cairncross et coll., 1998 ; Van den Bent et coll., 2006).

L'oligoastrocytome, ou gliome mixte, est constitué des deux composantes, astrocytaire et oligodendrogliale. Les études de microdissection suggèrent que les deux contingents oligodendrogliaux et astrocytaires dérivent d'un même clone tumoral et possèdent le même profil génétique, soit de type « oligodendroglial » (perte des chromosomes 1p et 19q), soit de type « astrocytaire » (mutation de *p53*).

Le passage à l'anaplasie s'accompagne d'anomalies génétiques, traduisant notamment l'inactivation du contrôle du cycle cellulaire (transition G1-S

exercée par *Rb*, gène du rétinoblastome), le plus souvent par l'inactivation du gène *CDKN2A/P16* sur le chromosome 9p, ou l'amplification du gène *CDK4* sur le chromosome 12q, ou l'inactivation du gène *RB1* sur le chromosome 13q (Sanson et coll., 2006).

Le glioblastome (astrocytome de grade IV) constitue la tumeur gliale la plus maligne, caractérisée radiologiquement par une prise de contraste hétérogène. Les deux caractéristiques histologiques majeures sont la présence de plages de nécroses entourées de cellules proliférantes réalisant un aspect en pseudo-pallissades, et d'une prolifération endothélio-capillaire. Le glioblastome peut survenir *de novo* (glioblastome primaire) ou résulter de l'évolution d'une tumeur de grade inférieur (glioblastome secondaire). Bien qu'elle soit considérée par l'OMS comme une tumeur astrocytaire, la cellule d'origine du glioblastome (comme celle de tous les gliomes) demeure inconnue. En outre, certains glioblastomes présentent des plages d'aspect oligodendroglial et résultent de l'évolution ultime d'un oligodendrogliome. Les principales altérations génétiques sont la perte du chromosome 10q, l'amplification du gène codant pour le récepteur de l'EGF (*Epidermal Growth Factor Receptor* ou EGFR sur le chromosome 7) (toutes deux étroitement associées), l'inactivation de *CDKN2A/P16* sur le chromosome 9p. Les mutations de *p53* caractérisent les glioblastomes secondaires (Sanson et coll., 2004).

Les critères diagnostiques de la classification de l'OMS (tableau 21.II) laissent une grande part à l'interprétation et à la subjectivité, expliquant le taux élevé de discordance inter-observateurs en terme de grade, mais aussi de lignage oligodendroglial ou astrocytaire (Coons et coll., 1997). En fait, la relation entre un type particulier de gliome et le lignage, astrocytaire ou oligodendroglial auquel on le rattache, n'a jamais pu être établie, aussi l'absence de marqueur spécifique de lignage explique que la classification des gliomes demeure très controversée. Ainsi, la fréquence des oligodendrogliomes est diversement appréciée, pouvant représenter jusqu'à 30 % des gliomes.

Épendymomes

Ces tumeurs surviennent à tout âge mais plus fréquemment chez l'enfant, chez qui elles représentent 6 à 12 % des tumeurs intracrâniennes. Macroscopiquement, les épendymomes se développent au niveau des cavités ventriculaires et de l'épendyme. On distingue donc : les épendymomes de la fosse postérieure, développés au niveau du 4^{e} ventricule (V4) qui sont les plus fréquents (70 % des cas), notamment chez l'enfant ; les épendymomes sustentoriels ; les épendymomes médullaires, cervicaux ou de la queue de cheval, de meilleur pronostic, notamment pour ces derniers. Microscopiquement, les épendymomes sont composés de cellules épendymaires, volontiers regroupées soit autour d'une lumière centrale réalisant un aspect en rosette et

reproduisant le tube neural primitif, soit en pseudorosette périvasculaire (constituée par la convergence de longs prolongements cellulaires vers la paroi vasculaire). On distingue le grade II (épendymomes) et le grade III (épendymomes anaplasiques) et on exclut de ce cadre les épendymoblastomes (grade IV) qui sont des tumeurs embryonnaires proches des médulloblastomes (cf infra). Étant au contact des cavités ventriculaires, les épendymomes, notamment anaplasiques et du V4, peuvent essaimer le long du névraxe.

Le profil moléculaire associé aux épendymomes est fonction de leur localisation (Taylor et coll., 2005) : délétion du gène *CDKN2A* dans les épendymome sus-tentoriels, mutation du gène de la neurofibromatose de type 2 (NF2)[16] dans les épendymomes cervicaux.

Médulloblastomes et autres tumeurs embryonnaires

Les tumeurs embryonnaires sont essentiellement représentées par les PNET (tumeurs primitives neuroectodermales). Les PNET, classées grade IV par l'OMS, sont caractérisées par la prolifération de cellules pluripotentes et capables d'exprimer une différenciation aussi bien neuronale que gliale. Les PNET du système nerveux central, dont la principale est le médulloblastome, doivent être distinguées des PNET périphériques (ces dernières, appartenant à la famille du sarcome d'Ewing, sont caractérisées par une translocation spécifique 11/22 avec gène de fusion *EWS-FLI1*).

Le médulloblastome est une tumeur neuroectodermique développée au niveau du vermis du cervelet. Très rare chez l'adulte, c'est la plus fréquente des tumeurs cérébrales chez l'enfant. Environ 75 % de ces tumeurs surviennent avant 15 ans, le pic de fréquence se situant autour de 5 ans. Le médulloblastome représente 30 % des tumeurs qui se développent dans la fosse postérieure. Son incidence serait d'environ 5 à 10 cas pour un million d'enfants chaque année.

La tumeur se développe dans le toit du 4e ventricule qu'elle finit par obstruer provoquant une hydrocéphalie. Une des particularités de cette tumeur est d'essaimer facilement le long du névraxe par voie méningée, et donc de provoquer des métastases à distance. La cause du médulloblastome n'est pas connue, mais une prédisposition génétique est notée dans le cadre du syndrome Gorlin (gène *Patched*) et de la polypose rectocolique (gène *APC*). Histologiquement, le médulloblastome est constitué de petites cellules à noyau dense et cytoplasme pauvre, formant par endroits de petites rosettes

16. Maladie génétique autosomique dominante prédisposant au développement de tumeurs du système nerveux, principalement des schwannomes vestibulaires (95 %), des méningiomes (50 %) et des épendymomes.

(tube neural primitif), caractérisées par une cellularité dense et un index mitotique élevé.

Un grand nombre d'altérations génétiques observées dans les médulloblastomes sont impliquées dans la dérégulation de la voie de Sonic Hedgehog (SHH) et de son récepteur Patched-isochromosome 17q avec perte du 17p, mutation des gènes *Patched* et *Sufu-* ou dans la voie de Wnt (mutation de la béta-caténine) (Sanson et coll., 2006).

Les autres tumeurs embryonnaires sont d'autres PNET du système nerveux central : épendymoblastome, pinéaloblastome, des PNET sus-tentorielles, très proches, hormis leur localisation, des médulloblastomes et de prise en charge identique.

Tumeurs des nerfs périphériques

Les tumeurs des nerfs périphériques sont rares et le plus souvent bénignes. L'association avec une maladie de Recklinghausen est rare pour les schwannomes, plus fréquente pour les neurofibromes et les schwannomes malins.

Schwannomes (neurinomes)

Tumeurs bénignes, les schwannomes ou neurinomes correspondent à une prolifération de cellules de Schwann et se développent donc au niveau des nerfs périphériques crâniens ou rachidiens. Histologiquement, les schwannomes sont formés de cellules allongées avec noyaux en bâtonnets formant des images palissadiques. Le schwannome du nerf vestibulaire représente en fréquence la moitié des neurinomes, 20 % des tumeurs de la fosse postérieure chez l'adulte, et 8 % de l'ensemble des tumeurs primitives intracrâniennes. Sur le plan génétique, il est caractérisé, comme le méningiome (cf. infra), par l'inactivation du gène *NF2* sur le chromosome 22 (Sanson, 1996). Le neurinome est rare chez l'enfant sauf dans le cadre de la neurofibromatose de type 2. C'est une tumeur avec un potentiel évolutif variable mais une croissance faible, de l'ordre de 0,2 mm à 2 mm par an. D'abord intracanalaire, le schwannome vestibulaire menace de compression le nerf auditif donnant ainsi ses premiers signes.

Autres tumeurs des nerfs

Les neurofibromes et les tumeurs malignes des gaines des nerfs (*malignant peripheral nerve sheath tumor* –MPNST–) siègent généralement sur les troncs nerveux périphériques. Ils doivent faire rechercher une neurofibromatose de type 1.

Tumeurs méningées

Ce sont des tumeurs développées à partir du mésoderme, et plus spécifiquement à partir des méninges. Elles sont relativement fréquentes (environ 30 % des tumeurs cérébrales diagnostiquées). Les méningiomes sont multiples chez environ 5 % des patients. Les méningiomes sont plus souvent rencontrés chez les femmes entre 30 et 50 ans.

Méningiomes

Les méningiomes, dérivés des cellules arachnoïdiennes, sont des tumeurs extraparenchymateuses et sont situés autour du névraxe : convexité cérébrale, base du crâne et rachis. Ils représentent 25 % des tumeurs intracérébrales primitives (soit 2e en fréquence des tumeurs primitives du système nerveux après les tumeurs gliales, avec une incidence de 6 cas pour 100 000). En fait, ce chiffre sous-estime l'incidence réelle car un grand nombre de méningiomes restent asymptomatiques pendant la vie et ne sont donc pas diagnostiqués. À partir de grandes séries autopsiques, la fréquence des méningiomes dans la population générale serait de 2,3 %, atteignant même 3 % chez les patients de plus de 60 ans. Les méningiomes s'observent principalement entre 30 et 70 ans et sont deux fois plus fréquents chez la femme (70 % des cas), probablement à cause de facteurs hormonaux. En effet, les méningiomes possèdent un taux élevé de récepteurs à la progestérone qui auraient un rôle stimulant la croissance des cellules de méningiome. Cependant, les types histologiques atypiques et anaplasiques, qui représentent moins de 10 % des méningiomes, sont plus fréquents chez les hommes jeunes. Sur le plan génétique, la majorité des méningiomes sont caractérisés, comme les schwannomes, par l'inactivation du gène *NF2* sur le chromosome 22. D'autres altérations (perte du chromosome 1p, 10q, 14q) sont liées à la progression tumorale (Sanson et Cornu, 2000).

On estime que 1 à 2 % de l'ensemble des méningiomes apparaissent dans le cadre de la neurofibromatose de type 2 (NF2) (Sanson, 1996). La méningiomatose (2 à 3 % de l'ensemble des méningiomes) est définie par la présence de méningiomes multiples avec parfois un caractère familial ; il n'a jamais été retrouvé de mutation germinale ni somatique du gène *NF2*. Le seul facteur épigénétique identifié est l'exposition à des radiations ionisantes : irradiation du cuir chevelu à faible dose (de 1 à 6 Gray), utilisée pour traiter la teigne capillaire dans les années 1950 (Sadetzki et coll., 2002), radiothérapie de tumeurs cérébrales (doses supérieures à 20 Gray), irradiation accidentelle comme par exemple chez les survivants aux deux bombes atomiques au Japon (7 fois plus de méningiomes dans un rayon inférieur à 1 kilomètre de l'explosion).

Quatre vingt dix pour cent des méningiomes sont bénins (grade I). Certains sous-types histologiques de grades II et III sont associés à une évolution

clinique moins favorable avec une propension élevée à récidiver. Parmi les méningiomes bénins, les sous-types méningothéliaux, fibroblastiques et transitionnels sont de loin les plus fréquents. Les méningiomes bénins sont caractérisés histologiquement par des cellules allongées, formant une architecture lobulée, organisées volontiers en volutes (*whorls*) formées par l'enroulement de quelques cellules aplaties autour d'une grande cellule ronde ou d'un petit vaisseau à paroi fibreuse. Les volutes peuvent se calcifier et forment alors des masses lamellaires concentriques, appelées « psammomes ».

Les méningiomes atypiques ou de grade II représentent 8 à 9 % des méningiomes. Ils sont définis soit par une activité mitotique augmentée (supérieure à 4 mitoses pour 10 champs) soit par la présence de certains critères histologiques. Les méningiomes anaplasiques ou malins ou de grade III représentent 1 % des méningiomes. Ils présentent des critères francs de malignité avec un aspect de sarcome, de carcinome ou de mélanome, ou un index mitotique élevé (supérieur à 20 mitoses pour 10 champs). Ils sont le plus souvent d'évolution fatale avec une médiane de survie inférieure à 2 ans.

Autres tumeurs méningées

Les sarcomes méningés (grade III) représentent un groupe hétérogène de tumeurs malignes rares, dérivant probablement des cellules mésenchymateuses des enveloppes méningées, de survenue préférentielle chez l'enfant et l'adolescent. Cette catégorie regroupe les fibrosarcomes, forme la plus fréquente de sarcome méningé primitif, et, entre autres, les hémangiopéricytomes, les chondrosarcomes, les léiomyosarcomes et les rhabdomyosarcomes. Ils peuvent survenir sous la forme d'une tumeur solide isolée ou dans un tableau de sarcomatose leptoméningée primitive. Le pronostic de ces tumeurs agressives est en règle générale très péjoratif, avec des durées de survie réduites. Les hémangiopéricytomes (HPC) (grade III) représentent 2,5 % de toutes les tumeurs des tissus mous. Ils sont le plus souvent localisés aux extrémités inférieures et au niveau du rétropéritoine. Les localisations intracrâniennes sont rares ; elles représentent 1 % des tumeurs du système nerveux, et ont un pronostic plus péjoratif que les méningiomes avec lesquels ils ont été longtemps confondus. Ils présentent un taux de récidive local de 76 % à 10 ans et 85 % à 15 ans ; le taux de métastases à 15 ans est de 65 % environ. Ces tumeurs surviennent en général à un âge médian de 45 ans sans *sex ratio* préférentiel.

Tumeurs germinales

Ce terme regroupe toutes les tumeurs qui dériveraient d'une cellule germinale totipotente capable de donner naissance soit à d'autres cellules

germinales, soit à des cellules somatiques, les unes reproduisant des annexes embryonnaires (sac vitellin, villosités choriales), les autres donnant les trois feuillets embryonnaires et leurs dérivés.

Rares en Occident (0,3 % à 0,5 % des tumeurs intracrâniennes chez l'adulte ; 0,3 % à 3,4 % chez l'enfant), les tumeurs germinales sont beaucoup plus fréquentes au Japon. L'enfant et l'adulte jeune sont principalement affectés. Elles constituent la majorité des tumeurs de la pinéale. Elles peuvent également siéger dans la région suprasellaire plus rarement au niveau des noyaux gris ou du 4e ventricule. Pour le clinicien, il est important de distinguer les germinomes, tumeurs très radio- et chimiosensibles (65 % des tumeurs germinales intracrâniennes), et les tumeurs non germinomateuses (tératomes matures et immatures : 18 % ; choriocarcinomes : 7 % ; carcinomes embryonnaires : 5 % ; tumeurs du sac vitellin 7 %), en soulignant la fréquence des tumeurs mixtes.

Différences adultes/enfants

Les tumeurs de l'enfant présentent certaines caractéristiques par rapport aux tumeurs de l'adulte.

Localisation

Chez l'adulte, les tumeurs cérébrales sont le plus souvent sus-tentorielles, alors que chez l'enfant, les tumeurs de la fosse postérieure constituent près des trois quarts des tumeurs cérébrales, représentées essentiellement par le médulloblastome, le gliome du tronc cérébral, l'astrocytome kystique du cervelet (de type pilocytique et de bon pronostic) et l'épendymome du 4e ventricule.

Type histologique

Certains types histologiques sont plus fréquents chez l'enfant : le médulloblastome, l'astrocytome pilocytique et l'épendymome du 4e ventricule.

Les autres tumeurs, notamment les méningiomes et neurinomes, sont en revanche plus rares que chez l'adulte.

Pronostic

Le gliome infiltrant du tronc cérébral, en dépit de caractéristiques radiologiques et histologique identiques, apparaît chez l'enfant de plus sombre pronostic que chez l'adulte. On ne connaît pas actuellement les caractéristiques

moléculaires permettant de différencier les tumeurs de l'adulte et de l'enfant. On sait cependant que dans les oligodendrogliomes de l'enfant, la codélétion 1p19q est exceptionnelle, alors que c'est une altération fréquente chez l'adulte, signature de bon pronostic (Kreiger et coll., 2005).

Bibliographie

CAIRNCROSS JG, UEKI K, ZLATESCU MC, LISLE DK, FINKELSTEIN DM, et coll. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998, **90** : 1473-1479

COONS SW JP, SCHEITHAUER BW, YATES AJ, PEARL DK. Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer* 1997, **79** : 1381-1393

JENKINS RB, BLAIR H, BALLMAN KV, GIANNINI C, ARUSELL RM, et coll. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006, **66** : 9852-9861

KLEIHUES PCW. Pathology and Genetics. Tumours of the Nervous System. World Health Organization Classification of Tumours, 2000 : 6-7

KREIGER PA, OKADA Y, SIMON S, RORKE LB, LOUIS DN, GOLDEN JA. Losses of chromosomes 1p and 19q are rare in pediatric oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol* 2005, **109** : 387-392

SADETZKI S, FLINT-RICHTER P, BEN-TAL T, NASS D. Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg* 2002, **97** : 1078-1082

SANSON M. A new tumor suppressor gene responsible for type 2 neurofibromatosis is inactivated in neurinoma and meningioma. *Rev Neurol* 1996, **152** : 1-10

SANSON M, CORNU P. Biology of meningiomas. *Acta Neurochir* 2000, **142** : 493-505

SANSON M, THILLET J, HOANG-XUAN K. Molecular changes in gliomas. *Curr Opin Oncol* 2004, **16** : 607-613

SANSON M, LAIGLE-DONADEY F, BENOUAICH-AMIEL A. Molecular changes in brain tumors: prognostic and therapeutic impact. *Curr Opin Oncol* 2006, **18** : 623-630

TAYLOR MD, POPPLETON H, FULLER C, SU X, LIU Y, et coll. Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. *Cancer Cell* 2005, **8** : 323-335

VAN DEN BENT MJ, CARPENTIER AF, BRANDES AA, SANSON M, TAPHOORN MJ, et coll. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006, **24** : 2715-2722

WHO. Classification of Tumours of the Nervous System. *In* : Pathology and Genetics Tumours of the Nervous System. KLEIHUES P, CAVENEE WK (eds). International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, Lyon, 2000

ZHOU XP SM, HOANG-XUAN K, ROBIN E, TAILLANDIER L, HE J, et coll. Germline mutations of p53 but not p16/CDKN2 or PTEN/MMAC1 tumor suppressor genes predispose to gliomas. The ANOCEF Group. Association des NeuroOncologues d'Expression Française. *Ann Neurol* 1999, **46** : 913-916

22

Incidence et mortalité chez l'adulte

La diversité histologique des tumeurs cérébrales rend particulièrement complexe la comparaison des incidences estimées par les registres dans différentes régions, différents pays et sur des périodes de temps variables. La Classification internationale des maladies pour l'oncologie ICD-0-3 fournit des codes qui facilitent l'interprétation et la comparaison des données. Pour les tumeurs du système nerveux central, les codes utilisés sont les suivants (anciennement codes 191.0 à 192.9 de la CIM-9) :

- C70.0 méninges cérébrales ;
- C70.1 méninges rachidiennes ;
- C70.9 méninges SAI (sans autre indication) ;
- C71.0 à 71.7 localisations cérébrales diverses ;
- C71.8 localisations multiples ;
- C71.9 encéphale SAI ;
- C72.0 à C72.8 moelle épinière, nerfs crâniens et autres régions du système nerveux central (SNC) ;
- C72.9 système nerveux SAI.

Incidence

D'après les données compilées par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ, Lyon)[17] à partir des données d'incidence recueillies par les registres de cancer, l'incidence des tumeurs du système nerveux central varie dans le monde entre des taux très bas rapportés par les registres du continent africain (entre 1 et 3 pour 100 000) et des taux plus élevés rapportés par les registres européens et américains dépassant exceptionnellement 8 pour 100 000 habitants. Aux États-Unis, les taux sont (toujours) plus élevés chez

17. Données consultables à l'adresse suivante : http:/www-dep.iarc.fr/

les blancs que chez les noirs et chez les non-hispaniques que chez les hispaniques. Les taux rapportés en Asie sont intermédiaires, compris pour la plupart entre 2 et 5 pour 100 000 chez l'homme et entre 1 et 3 pour 100 000 chez la femme. Dans tous les continents, les taux chez l'homme sont globalement plus élevés que chez la femme (Parkin et coll., 2002).

En Europe, hormis le taux élevé rapporté en Croatie chez l'homme (9,3 pour 100 000), les taux varient dans leur grande majorité entre 5 et 7 pour 100 000. Les taux relevés en France se situent dans la moyenne européenne.

Cependant, les comparaisons internationales sont difficiles en raison des différences dans les techniques de diagnostic et de recueil des cas : les pays ont des systèmes de soins plus ou moins développés et les registres sont de qualité variable. Ces difficultés sont particulièrement importantes pour les tumeurs du système nerveux central pour lesquelles le diagnostic repose à la fois sur l'imagerie et l'anatomo-pathologie, parfois avec l'appui de l'immunohistochimie. La précision et la fiabilité de l'enregistrement sont donc dépendantes de ces techniques. Par ailleurs, et contrairement à l'usage pour les autres localisations, les règles de codification internationale préconisent de recueillir toutes les tumeurs quelle que soit leur histologie, bénigne ou maligne, en raison de la similarité du tableau clinique et de la possibilité de passage d'un grade à un autre. Cette règle est appliquée de manière variable dans les différents registres.

En France pour l'an 2000, les registres généraux de cancer fournissent des taux d'incidence des tumeurs du système nerveux central de 9,5 pour 100 000 chez l'homme (2 697 cas) et de 8,6 pour 100 000 chez la femme (2 602 cas). Cette localisation se situe ainsi au 15e rang chez l'homme et au 13e rang chez la femme des incidences de cancer en 2000 (Remontet et coll., 2003).

La figure 22.1 représente les différences d'incidence et de mortalité en fonction de l'âge et du sexe en 2000 en France.

L'âge médian lors du diagnostic est de 58 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme. L'incidence est maximale à l'âge de 70 ans pour les 2 sexes.

Ces données proviennent de certains registres généraux français, qui n'ont pas tous les mêmes critères d'enregistrement. Ainsi, le taux d'incidence varie dans ces départements entre 4,8/100 000 dans le Doubs où seules les tumeurs malignes sont recueillies et 9,4 dans l'Isère où les tumeurs bénignes sont également enregistrées.

Par ailleurs, depuis 1999, un registre spécialisé recueille en Gironde l'ensemble des tumeurs du système nerveux central, et fournit des données par type histologique. L'incidence globale de ces tumeurs sur la période 2000-2004, calculée à partir de 1 149 cas incidents, était de 17,8 pour 100 000 (tableau 22.I). En ne considérant que les gliomes, cette incidence était de

6,8 pour 100 000. Près de 20 % des diagnostics de ces tumeurs (et environ 30 % pour les méningiomes) reposaient sur des critères cliniques et radiologiques. Comme décrit dans les autres registres existants, les gliomes sont les tumeurs les plus fréquentes, devant les tumeurs des méninges et les neurinomes. De plus, l'incidence des tumeurs neuroépithéliales est plus élevée chez les hommes (9,07/100 000 *versus* 6,69/100 000), et celle des méningiomes plus élevée chez les femmes (7,55/100 000) que chez les hommes (3,30/100 000). On observe également des différences sensibles dans les grades des gliomes en fonction de l'âge : le grade I représente 68,8 % des gliomes de l'enfant, alors que chez les adultes ce sont les grades IV qui sont les plus représentés (67,8 %) (tableau 22.II).

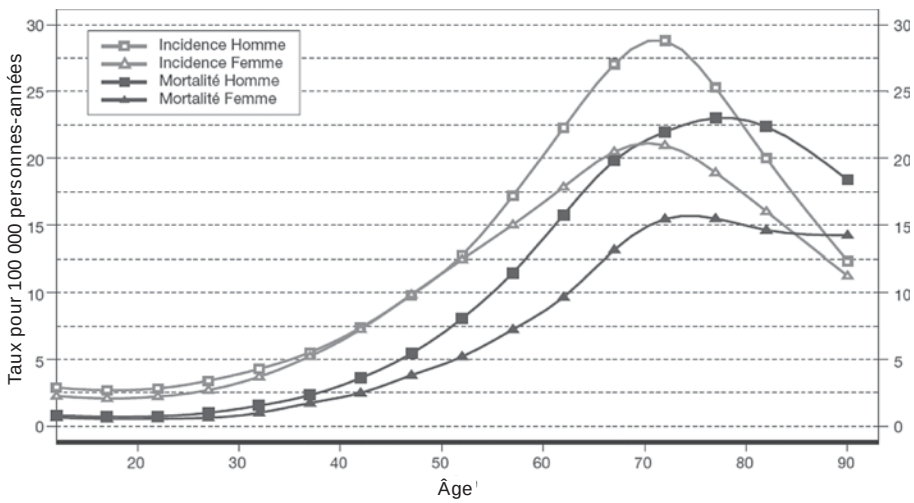


Figure 22.1 : Incidence et mortalité en France en 2000 en fonction de l'âge et du sexe (d'après Remontet et coll., 2003)

Tendances de l'incidence en France

Le risque de tumeur du système nerveux central paraît plus marqué pour les cohortes nées récemment que pour les plus anciennes. Ainsi, d'après les données des registres généraux de cancer français, pour un homme né en 1953 par rapport à un homme né en 1928, l'augmentation du risque est de 44 %. Pour une femme, l'augmentation correspondante est de 67 % (Remontet et coll., 2003).

En France, entre 1978 et 1997, le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence est de +2,25 chez l'homme et de +3,01 chez la femme, ce qui correspond en moyenne à 140 cas supplémentaires par an. Cette augmentation est la 10e plus importante en France parmi l'ensemble des cancers.

Tableau 22.I : Effectifs et incidence (pour 100 000 habitants) des tumeurs primitives du système nerveux central dans le département de la Gironde 2000-2004

Types histologiques	Hommes			Femmes			Total		
	N	%	Incidence /100 000	N	%	Incidence /100 000	N	%	Incidence /100 000
Tumeurs neuroépithéliales	280	53,23	9,07	224	35,96	6,69	504	43,86	7,83
Astrocytaires	222	79,29	7,19	186	83,04	5,55	408	80,95	6,34
Astrocytomes	49	17,5	1,59	40	17,86	1,19	89	17,66	1,38
Glioblastomes	173	61,79	5,6	146	65,18	4,36	319	78,19	4,96
Oligodendrogliales	7	2,50	0,23	6	2,68	0,18	13	2,58	0,20
Oligoastrocytaires	10	3,57	0,32	7	3,13	0,21	17	3,37	0,26
Épendymaires	12	4,29	0,39	10	4,46	0,30	22	4,37	0,34
Des plexus choroïdes	2	0,71	0,06	1	0,45	0,03	3	0,60	0,05
Gliales d'origine incertaine	11	3,93	0,36	5	2,23	0,15	16	3,17	0,25
Neuronales ou glio-neuronales	7	2,5	0,23	5	2,23	0,15	12	2,38	0,19
Neuroblastiques	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00
Embryonnaires	9	3,21	0,29	4	1,79	0,12	13	2,58	0,20
Neurinomes	75	14,26	2,43	69	11,08	2,06	144	12,53	2,24
Dont neurinomes de l'acoustique	52	69,33	1,68	46	66,67	1,37	98	68,06	1,52
Tumeurs des méninges	102	19,39	3,30	253	40,61	7,55	355	30,90	5,51
Dont méningiomes	85	83,33	2,75	243	96,05	7,25	328	92,39	5,10
Lymphomes cérébraux	16	3,04	0,52	20	3,21	0,60	36	3,13	0,56
Tumeurs germinales	4	0,76	0,13	2	0,32	0,06	6	0,52	0,09
Tumeurs de la région de la selle turcique	7	1,33	0,23	10	1,61	0,30	17	1,48	0,26
Autres types histologiques	42	7,98	1,36	45	7,22	1,34	87	7,57	1,35
Toutes tumeurs	**526**	**100,00**	**17,03**	**623**	**100,00**	**18,60**	**1 149**	**100,00**	**17,85**

Tableau 22.II : Effectifs et incidence (pour 100 000 habitants) des gliomes en fonction de l'âge dans le département de la Gironde 2000-2004

Types histologiques	Enfants			Adultes			Total		
	N	%	Incidence /100 000	N	%	Incidence /100 000	N	%	Incidence /100 000
Gliomes Grade I	11	68,8	1,03	9	2,1	0,17	20	4,6	0,31
Pilocytiques	11	68,8	1,03	6	1,4	0,11	17	3,9	0,26
Sous tentoriel	8	50,0	0,75	5	1,2	0,09	13	3,0	0,20
Sub-épendymomes	0	0,0	0,00	2	0,5	0,04	2	0,5	0,03
Cellules géantes de Bourneville	0	0,0	0,00	1	0,2	0,02	1	0,2	0,02
Gliomes Grade II	1	6,3	0,09	53	12,6	0,99	54	12,3	0,84
Astrocytomes	1	6,3	0,09	37	8,8	0,69	38	8,7	0,59
Oligodendrogliomes	0	0,0	0,00	6	1,4	0,11	6	1,4	0,09
Oligo-astrocytomes	0	0,0	0,00	10	2,4	0,19	10	2,3	0,16
Gliomes Grade III	2	12,5	0,19	40	9,5	0,74	42	9,6	0,65
Astrocytomes	1	6,3	0,09	28	6,6	0,52	29	6,6	0,45
Oligodendrogliomes	0	0,0	0,00	6	1,4	0,11	6	1,4	0,09
Oligo-astrocytomes	1	6,3	0,09	6	1,4	0,11	7	1,6	0,11
Gliomes Grade IV	2	12,5	0,19	286	67,8	5,32	288	65,8	4,47
Sous tentoriel	0	0,0	0,00	2	0,5	0,04	2	0,5	0,03
Médullaire	0	0,0	0,00	1	0,2	0,02	1	0,2	0,02
Gliomes (non précisé)	0	0,0	0,00	34	8,1	0,63	34	7,8	0,53
Total	**16**	**100,0**	**1,50**	**422**	**100,0**	**7,86**	**438**	**100,0**	**6,80**

Ces chiffres ne permettent pas d'estimer la part de l'augmentation d'incidence due à l'amélioration des techniques de diagnostic, en particulier les progrès de l'imagerie médicale.

La prise en compte de la nature histologique du cancer dans l'analyse des tendances permettrait d'aller plus loin dans l'exploration des différentes hypothèses. Certaines études conduites aux États-Unis ont montré qu'une part de l'augmentation d'incidence était due à la progression des glioblastomes alors qu'on observait une baisse notable pour les astrocytomes et les gliomes sans autre indication, reflet sans doute d'une amélioration de la classification (Deorah et coll., 2006 ; Hoffman et coll., 2006). La part croissante des méningiomes non confirmés histologiquement reflétait sans doute les évolutions des techniques d'imagerie. Par ailleurs, le vieillissement de la population peut, comme pour l'ensemble des cancers, expliquer en partie la progression de l'incidence des tumeurs du système nerveux central, maximale au-delà de 70 ans.

Mortalité

Dans cette description, les cancers du cerveau regroupent les codes CIM suivants : CIM-8 : 191,192 (1968-1978), CIM-9 : 191,192 (1979-1999), CIM-10 : C70-C72 (depuis 2000).

En France métropolitaine[18], on a observé en 2003, 3 028 décès par cancer du cerveau. Le nombre de décès est plus élevé chez les hommes (1 677 contre 1 351 pour les femmes). La moitié de ces décès surviennent avant 65 ans (tableau 22.III).

Le taux de décès standardisé par âge correspondant est de 4,6 pour 100 000. Les taux de décès masculins sont de 50 % plus élevés que ceux des femmes. Cette surmortalité masculine varie peu selon l'âge des sujets (tableau 22.III). Depuis une trentaine d'années, le nombre annuel de décès a triplé (passant de 1 000 décès au début des années 1970 à 3 000 au début des années 2000). L'accroissement n'a cependant pas été régulier et son niveau a baissé avec le temps (tableau 22.IV) : +55 % entre 1973 et 1983, +45 % entre 1983 et 1993 et +10 % après 2003. Les variations du nombre de décès dans le temps sont du même ordre pour les hommes et pour les femmes. L'accroissement du nombre de décès a été plus marqué après 64 ans (doublement de l'effectif des décès avant 65 ans et quadruplement après 64 ans). Ces tendances sont semblables pour les hommes et pour les femmes.

18. Les données de mortalité française ont été fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm.

Tableau 22.III : Effectif et taux de décès par cancer du cerveau selon le sexe et l'âge entre 1973 et 2003 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]
Deux sexes						
1973	1 228	2,5	833	2,0	395	5,4
1983	1 905	3,6	1 164	2,5	741	10,0
1993	2 755	4,7	1 406	2,9	1 349	15,5
2003	3 028	4,6	1 520	2,8	1 508	15,1
Hommes						
1973	688	3,1	472	2,3	216	7,7
1983	1 086	4,5	729	3,2	357	12,0
1993	1 597	6,1	892	3,7	705	19,8
2003	1 677	5,6	927	3,5	750	18,1
Femmes						
1973	540	2,0	361	1,7	179	4,0
1983	819	2,8	435	1,8	384	8,5
1993	1 158	3,6	514	2,1	644	12,5
2003	1 351	3,8	593	2,2	758	13,0

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

Tableau 22.IV : Évolution des effectifs et des taux de décès par cancer du cerveau selon le sexe et l'âge entre 1973 et 2003 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)
Deux sexes						
1973-1983	55	45	40	27	88	85
1983-1993	45	32	21	16	82	56
1993-2003	10	–2	8	–2	12	–3
1973-2003	147	89	82	45	282	179
Hommes						
1973-1983	58	45	54	40	65	55
1983-1993	47	36	22	17	97	66
1993-2003	5	–7	4	–6	6	–9
1973-2003	144	86	96	44	247	177
Femmes						
1973-1983	52	40	20	10	115	111
1983-1993	41	28	18	14	68	46
1993-2003	17	5	15	6	18	4
1973-2003	150	123	64	61	323	256

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

Les taux de décès standardisés par âge ont doublé entre 1973 et 2003. Cette progression a été du même ordre pour les hommes et pour les femmes. Elle a été nettement plus marquée après 64 ans.

Quels que soient le sexe et l'âge, les accroissements observés concernent les années 1970 et 1980 (plus marqués au cours des années 1970). En revanche, depuis le début des années 1990, les taux de décès standardisés par âge ont cessé de progresser. Pour les hommes, une tendance à la décroissance est même observée (quel que soit l'âge). La surmortalité masculine (+ 50 %) est restée constante depuis les années 1970.

Il est intéressant de noter que l'accroissement du nombre de décès dus aux tumeurs malignes du cerveau (code 191-192) ne se fait pas au détriment (ou seulement partiellement) des tumeurs de nature non précisée de l'encéphale (code 239.6) (figure 22.2).

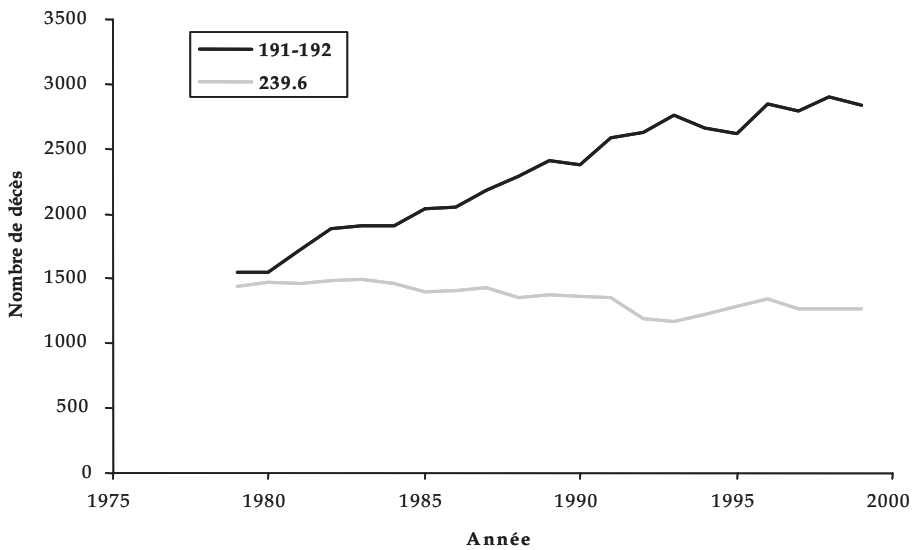


Figure 22.2 : Effectifs annuels de décès, tous âges et deux sexes : tumeurs malignes du cerveau (191-192), tumeurs de nature non précisée de l'encéphale (239.6) (d'après CépiDc-Inserm)

Bibliographie

DEORAH S, LYNCH CF, SIBENALLER ZA, RYKEN TC. Trends in brain cancer incidence and survival in the United States : Surveillance, epidemiology and end results program. *Neurosurg Focus* 2006, **20** : E1

HOFFMAN S, PROPP JM, MCCARTHY BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States. *Neuro-oncol* 2006, **8** : 27-37

PARKIN DM, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, INTERNATIONAL ASSOCIATION OF CANCER REGISTRIES. Cancer incidence in Five Continents. Vol VIII. IARC Sc. Publ. N° 155, Lyon, France, 2002

REMONTET L, ESTEVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2003, **51** : 3-30

23

Incidence et mortalité chez l'enfant

Chez l'enfant, les tumeurs du système nerveux central (SNC) sont, comme chez l'adulte, codées par les registres selon la Classification internationale des maladies pour l'oncologie ICD-O-3. Toutefois, elles sont décrites selon une classification spécifique de l'enfant, la classification internationale des cancers de l'enfant (ICCC) dont elles constituent la catégorie III, et les sous-catégories III-a à III-f. La sous-catégorie III-b (astrocytomes), qui comprend les gliomes malins des voies optiques, les glioblastomes et les astrocytomes pilocytiques de bas grade, est prépondérante (environ 40 % des tumeurs du SNC) bien que beaucoup moins importante que chez l'adulte. Elle est suivie par la catégorie III-c correspondant aux tumeurs embryonnaires ou PNET (*Primitive NeuroEctodermal Tumors*), qui comporte environ 20 % des tumeurs du SNC de l'enfant. Le médulloblastome en est la forme la plus typique, développée au niveau du vermis du cervelet. Très rare chez l'adulte, c'est la plus fréquente des tumeurs cérébrales chez l'enfant, avec un pic de fréquence se situant autour de 5 ans.

Incidence selon l'âge

Le tableau 23.I présente les chiffres publiés pour la période 1990-1999 par les registres pédiatriques français. L'incidence annuelle standardisée est d'environ 30 cas par million pour l'ensemble des tumeurs du SNC de l'enfant. Comme l'indique la figure 23.1, l'incidence des épendymomes est élevée au cours de la première année de l'enfant, et diminue très fortement avec l'âge, alors que l'incidence des astrocytomes est relativement faible avant 1 an et augmente ensuite avec l'âge. Les tumeurs embryonnaires deviennent de moins en moins fréquentes après 10 ans et elles prédominent chez le garçon.

Tableau 23.I : Taux d'incidence et distribution des tumeurs du système nerveux central (SNC) de l'enfant, selon la classification ICCC (d'après les registres français des cancers de l'enfant, 1990-1999 ; Desandes et coll., 2004)

Catégorie (III) et sous-catégorie (a-f)		Répartition (%)	TI brut[a]	ASR[b]	M/F
III	Tumeurs du SNC[c]		28,8	29,1	1,1
(a)	Ependymomes et tumeurs des plexus choroïdes	14	4,0	4,3	0,8
(b)	Astrocytomes	42	12,0	11,9	1,1
(c)	Tumeurs embryonnaires	19	5,5	5,6	1,8
(d)	Autres gliomes	12	3,4	3,4	1,0
(e)	Autres tumeurs du SNC spécifiées	11	3,2	3,2	1,1
(f)	Tumeurs du SNC non spécifiées	2	0,7	0,7	0,4

[a] TI brut : taux d'incidence brut par million ; [b] ASR : taux d'incidence ajusté sur l'âge (population mondiale) par million ; [c] système nerveux central

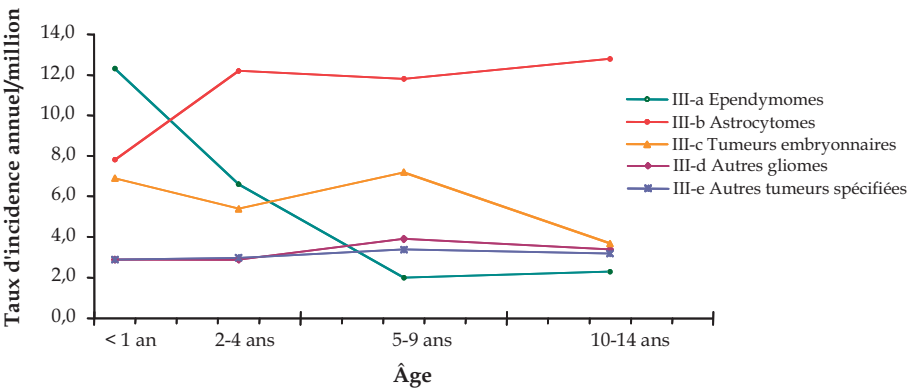


Figure 23.1 : Variation selon l'âge du taux d'incidence des tumeurs du système nerveux central (SNC) de l'enfant groupées selon la Classification internationale des cancers de l'enfant (ICCC) (d'après les registres français des cancers de l'enfant, 1990-1999 ; Desandes et coll., 2004)

Incidence selon les pays

Les taux d'incidence des épendymomes, des astrocytomes et des PNET ont été assez proches dans les différents pays européens au cours des années 1990 (figure 23.2). En revanche, les pays scandinaves ont enregistré sur cette période beaucoup plus de tumeurs cérébrales des catégories « autres gliomes » et « tumeurs non spécifiées » que les autres pays. Leur taux d'incidence est globalement très élevé (près de 44 cas par million et par an comparé à 29,9 par million et par an pour l'ensemble de l'Europe) et

un sur-enregistrement de pathologies non tumorales est vraisemblable. Inversement, mais sans toutefois que cela rende compte du décalage avec les registres scandinaves, les autres registres européens ont certainement sous-enregistré les tumeurs du SNC sur cette période. C'est tout particulièrement le cas des tumeurs bénignes ou de bas grade, très variablement détectées.

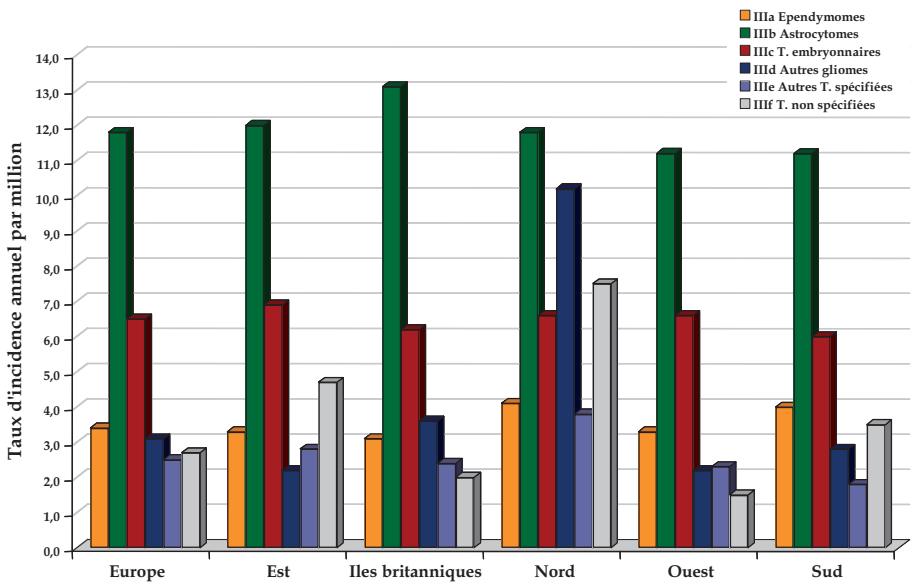


Figure 23.2 : Taux d'incidence des différents types de tumeur du système nerveux central (SNC) de l'enfant groupés selon la Classification internationale des cancers de l'enfant (ICCC) par région européenne (d'après ACCIS, *Automated Childhood Cancer Information System project*, 1988-1997)

Est : Belarus, Estonie, Hongrie, Slovaquie ; Iles britanniques : Angleterre, Écosse, Irlande du Nord, Irlande, Pays de Galles ; Nord : Danemark, Finlande, Islande, Norvège ; Ouest : Allemagne, France (registres pédiatriques régionaux et registres généraux), Pays-Bas, Suisse ; Sud : Espagne, Italie, Malte, Slovénie, Turquie

Les variations de modalité de diagnostic, d'enregistrement et de classification des tumeurs cérébrales entrent certainement pour une part importante dans l'augmentation d'incidence notée par plusieurs pays au cours des années 1980. Aux États-Unis, le SEER avait montré que la tendance croissante de l'incidence des tumeurs cérébrales n'était pas linéaire mais avait subi un saut à l'apparition et à la généralisation de l'IRM et du scanner (figure 23.3, gauche ; Smith et coll., 1998). En Europe, l'augmentation semble avoir été similaire quoique moins brutale, probablement du fait de l'hétérogénéité plus grande des pratiques et des réseaux de prise en charge

des différents pays européens (figure 23.3, droite ; Peris-Bonet et coll., 2006).

Chaque année, on compte en France[19] environ 100 décès par tumeur du système nerveux central avant l'âge de 15 ans, dont environ la moitié avant l'âge de 5 ans (tableau 23.II).

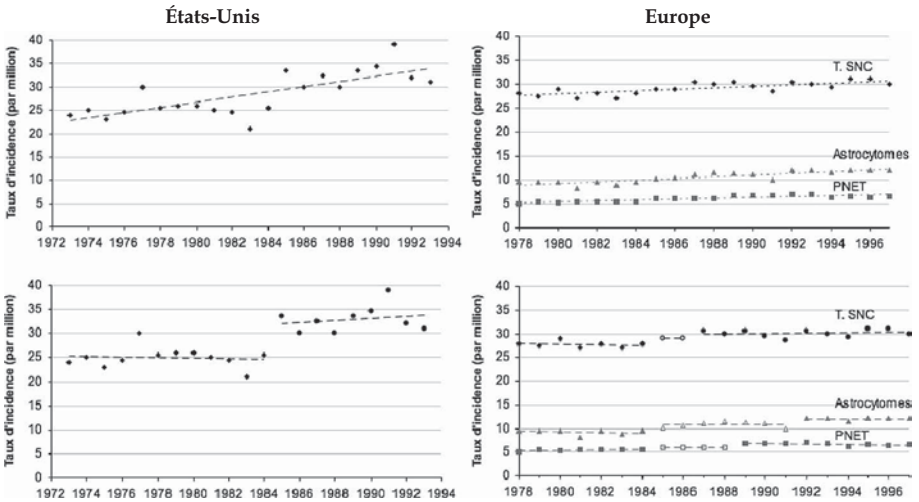


Figure 23.3 : Évolution des taux d'incidence des tumeurs du système nerveux central (SNC) de l'enfant aux États-Unis à gauche (d'après Smith et coll., 1998) et en Europe à droite (d'après Peris-Bonet et coll., 2006)

Dans les figures du haut, les courbes de tendance linéaire, en pointillés, sont calculées sur l'ensemble des périodes. Dans les figures du bas, elles sont calculées avec une coupure en 1984, où Smith et coll. ont situé le saut correspondant à la révolution des techniques d'imagerie médicale. Pour l'Europe, le saut semble exister aussi, bien que moins franc, possiblement du fait de la plus grande hétérogénéité des pratiques entre les régions couvertes.

Tableau 23.II : Évolution du nombre de décès et du taux de décès standardisé sur l'âge (population mondiale) par tumeurs du système nerveux central[a] de l'enfant en France (d'après CépiDc-Inserm)

Année	Nombre de décès				Taux de décès standardisé (pour 100 000)			
	0-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	Total	0-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	Total
1973	46	27	23	96	1,1	0,7	0,5	0,8
1983	26	28	16	70	0,7	0,8	0,4	0,6
1993	32	35	32	99	0,9	1,0	0,8	0,9
2003	47	31	24	102	1,2	0,9	0,6	0,9

[a] de 1968 à 1999, codes C191-C192 (CIM-8 puis CIM-9) ; à partir de 2000, codes C70-C72 (CIM-10)

19. Les données de mortalité française ont été fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm.

En conclusion, l'enregistrement des tumeurs cérébrales de l'enfant est particulièrement difficile du fait de l'hétérogénéité des présentations cliniques, des diagnostics et de leur prise en charge. Ces tumeurs sont donc tout particulièrement sujettes à des variations spatiales et temporelles d'exhaustivité et de codage, qui devraient se réduire dans la prochaine décennie, du fait de leur enregistrement national depuis 2000, assurant une plus grande homogénéité de recueil et une plus grande stabilité des estimations. L'amélioration considérable de l'informatisation des données hospitalières permet notamment d'envisager réellement d'atteindre l'exhaustivité des enregistrements des tumeurs bénignes, qui sont plus difficiles à tracer pour un registre du fait qu'elles ne sont pas systématiquement suivies en oncologie pédiatrique.

Bibliographie

DESANDES E, CLAVEL J, BERGER C, BERNARD JL, BLOUIN P, et coll. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004, **43** : 749-757

PERIS-BONET R, MARTÍNEZ-GARCÍA C, LACOUR B, PETROVICH S, GINER-RIPOLL B, et coll. Childhood central nervous system tumours – incidence and survival in Europe (1978–1997): Report from Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer* 2006, **42** : 2064-2080

SMITH MA, FREIDLIN B, RIES LA, SIMON R. Trends in reported incidence of primary malignant brain tumors in children in the United States. *Journal Of The National Cancer Institute* 1998, **90** : 1269-1277

STELIAROVA-FOUCHER E, STILLER C, KAATSCH P, BERRINO F, COEBERGH JW, et coll. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since 1970s: the ACCIS project. *Lancet* 2004, **364** : 2097-2105

STELIAROVA-FOUCHER E, STILLER C, LACOUR B, KAATSCH P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 2005, **103** : 1457-1467

24

Facteurs de risque chez l'adulte

Les variations géographiques et temporelles de l'incidence des tumeurs du système nerveux central de l'adulte peuvent s'expliquer en partie par l'amélioration des techniques diagnostiques, de l'accès aux soins et du vieillissement des populations. Il se peut également que la progression de l'incidence au cours des dernières décennies soit liée, au moins pour partie, à des modifications de facteurs de risque, qu'ils soient individuels, environnementaux ou professionnels. Les différences observées entre sexes dans l'incidence des tumeurs (gliomes plus fréquents chez les hommes et méningiomes plus fréquents chez les femmes) sont un argument en faveur de possibles facteurs de risque professionnels. Quelques études écologiques ont également suggéré le rôle possible de l'environnement dans la survenue de ces cancers. Ainsi l'étude de Viel et coll. (1998), basée sur la corrélation entre le contexte agricole des départements français et la mortalité par tumeur cérébrale, a mis en évidence un lien possible avec la viticulture. Pour Wender et coll. (1985), le regroupement géographique des cas constaté en Pologne coïncidait avec des régions rurales exemptes de pollution industrielle, suggérant un lien avec des activités agricoles. L'étude écologique de Mills (1998) visant à croiser les taux d'incidence annuelle de cancer avec l'utilisation des pesticides dans 58 zones californiennes retrouvait une corrélation géographique avec l'usage d'atrazine pour la population des hommes hispaniques. Des études semi écologiques ont également établi une association entre le fait de résider à proximité de lignes à haute tension, responsables de champs magnétiques, et le fait de développer une tumeur cérébrale (Wrensch et coll., 1999).

Les études épidémiologiques portant sur l'étiologie des tumeurs cérébrales se sont intéressées soit aux professions de manière générale, soit à des facteurs d'exposition spécifiques.

Étude des professions

Certaines études analysent de manière générale les professions plus fréquemment rencontrées chez les patients présentant une tumeur cérébrale, sans privilégier une hypothèse donnée. Ces études exploratoires offrent l'intérêt de suggérer des pistes étiologiques. Il s'agit soit d'études cas-témoins ayant

étudié le rôle des professions dans la survenue de tumeurs cérébrales, soit de cohortes générales ou professionnelles étudiant l'incidence des tumeurs dans un ou plusieurs secteurs d'activité.

Études cas-témoins

En Israël, une étude cas-témoins portant sur 139 cas dont 59 tumeurs malignes a mis en évidence une élévation du risque chez les ouvriers, plus particulièrement dans l'industrie textile (tisserands et couturiers) ainsi que chez les conducteurs et opérateurs de véhicules à moteur (Kaplan et coll., 1997).

Aux États-Unis, une étude cas-témoins portant sur 375 cas incidents de gliomes et 2 434 témoins a rapporté une élévation de risque dans certains secteurs d'activité tels que l'agriculture, en particulier chez les femmes, l'industrie du caoutchouc et du plastique, les transports, garages et autres activités exposant aux dérivés du pétrole ou aux solvants, de même que des emplois exposant aux champs électromagnétiques, l'industrie textile, les activités de plomberie, chauffage et conditionnement de l'air (Zheng et coll., 2001a). Également aux États-Unis, une étude cas-témoins portant sur 489 gliomes et 799 témoins, a montré une élévation significative de risque pour les bouchers, les analystes programmeurs, et les agriculteurs (De Roos et coll., 2003).

Une analyse de 863 certificats de décès par tumeur cérébrale révèle une plus grande fréquence d'ingénieurs en mécanique, de travailleurs des raffineries pétrolières, de la sylviculture et des services de nettoyage (Demers et coll., 1991).

En Suède, l'étude de 192 cas et 192 témoins suédois trouvait une élévation du risque de gliome dans le secteur sylvicole et dans l'industrie des métaux, de même que dans certains secteurs industriels impliquant l'exposition à des solvants, des pesticides, des matières plastiques (Rodvall et coll., 1996).

Ces précédentes études portaient principalement sur les gliomes, c'est pourquoi une étude aux États-Unis s'est intéressée aux méningiomes et neurinomes (Rajaraman et coll., 2004). Elle met en évidence une élévation de risque de méningiome pour les peintres, dessinateurs et décorateurs, les militaires, les contremaîtres, les professeurs et chefs d'entreprises. Pour les neurinomes de l'acoustique, une élévation de risque était retrouvée chez les athlètes, les pompistes, les agents commerciaux, les représentants de commerce et les professeurs.

Les femmes chinoises ont été plus particulièrement étudiées par Heineman et à partir de 276 cas incidents de tumeur cérébrale dans la région de Shanghaï, une élévation significative du risque était observée pour les agricultrices céréalières (SIR[20] = 6,5 ; IC 95 % [1,3-19,1]), les ouvrières du caoutchouc

20. *Standardized Incidence Ratio*

(SIR = 5,0 ; IC 95 % [1,6-11,6]), et les ouvrières de la fabrication et la réparation dans l'industrie des transports (Heineman et coll., 1995).

Cohortes générales ou professionnelles

Certaines cohortes apportent également des informations sur la survenue de cancers dans des secteurs d'activité ciblés.

Une étude a été menée sur la survenue de tumeurs cérébrales chez les ouvrières de l'industrie textile à Shanghai, sur une période de 10 années, à partir de 114 cas incidents et 3 188 témoins issus d'une population de 267 400 femmes provenant de 526 usines textiles. Une étude cas-témoins a été menée afin d'analyser le rôle de tâches spécifiques. Une élévation du risque de tumeur cérébrale était identifiée dans les ateliers de maintenance (OR = 2,36 ; IC 95 % [1,12-4,97]). De plus, les ouvrières ayant manipulé les fibres de laine pendant une durée allant jusqu'à 20 années présentaient un doublement du risque (Gold et coll., 2006). Cependant, il n'était pas mis en évidence de relation dose-effet avec la durée des tâches.

Une méta-analyse a été menée en 2000 sur la survenue de cancers dans les principales cohortes d'ouvriers des raffineries de pétrole et de la distribution de pétrole. Concernant les tumeurs cérébrales, cette méta-analyse ne mettait pas en évidence d'élévation de risque globalement, ni en distinguant les raffineries de la distribution (Wong et Raabe, 2000).

La mortalité par cancer des ouvriers de la compagnie d'électricité britannique a révélé une augmentation de 53 % du risque de tumeurs cérébrales (Nichols et Sorahan, 2005). Une augmentation de mortalité par tumeur cérébrale était également observée parmi les employés de la compagnie EDF-GDF (Poncet et coll., 2003).

Les vétérinaires ont également été étudiés spécifiquement à partir du recensement de population suédois croisé avec les registres de cancer sur la période 1971-1989 (Travier et coll., 2003). Il a été montré un excès de risque de tumeur cérébrale dans cette population, cohérent avec des résultats antérieurs obtenus sur la mortalité des vétérinaires aux États-Unis. La force de l'association était de 2,51 [1,04-6,03] par comparaison avec la population générale, mais aussi en prenant comme référence les individus de condition socio-économique comparable.

Les causes de 571 décès survenus dans une cohorte de près de 10 000 agriculteurs et applicateurs de pesticides aux États-Unis ont été étudiées par Fleming sur la période 1986-1994. Un doublement du risque de décès par tumeur cérébrale était mis en évidence, dans la population globale (RR = 2,4 ; [1,3-4,6]), mais également chez les hommes et les femmes étudiés séparément (Fleming et coll., 2003).

Étude de nuisances spécifiques

Certaines nuisances ont été étudiées plus finement, le plus souvent dans des études cas-témoins dont l'objectif principal était la recherche d'un lien entre les tumeurs cérébrales et les facteurs de risque professionnels ou environnementaux. Dans ces études, des efforts spécifiques ont été généralement déployés pour affiner l'évaluation des expositions à des nuisances spécifiques : reconstitution de l'historique professionnel et/ou résidentiel, utilisation de matrices emploi-exposition, mise au point d'index cumulés d'exposition.

Radiations ionisantes

L'estimation du risque de tumeur cérébrale associé à une exposition aux rayonnements ionisants nécessite le calcul de la dose délivrée au cerveau. Selon le type d'exposition (exposition externe, contamination interne à des émetteurs alpha ou bêta), l'estimation de ces doses peut être entachée d'incertitudes plus ou moins importantes. Les coefficients de dose peuvent être recherchés dans les documents produits par l'*Environmental Protection Agency* (EPA) et l'*International Commission for Radiation Protection* (ICRP) (Eckerman et Ryman, 1993 ; ICRP, 1999).

Il n'apparaît pas d'association entre l'exposition externe et le risque de mortalité par tumeur du système nerveux central chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki (Preston et coll., 2003). En revanche, les analyses fondées sur des données d'incidence et d'autopsies font apparaître une augmentation du risque avec la dose pour les gliomes, les méningiomes, et une augmentation plus forte pour les neurinomes (Preston et coll., 2002). Néanmoins, un article plus récent des mêmes auteurs souligne qu'une part de l'augmentation de l'incidence observée avec le temps pourrait être associée au développement des moyens diagnostiques au Japon (Yonehara et coll., 2004).

Les résultats des études portant sur des expositions médicales confortent ces résultats, essentiellement pour des expositions reçues durant l'enfance (Ron, 2003). Une étude récente effectuée sur plus de 10 000 individus traités durant l'enfance par rayons X dans les années 1950 pour des teignes du cuir chevelu montre une augmentation significative du risque de méningiomes et de tumeurs malignes (Sadetzki et coll., 2005).

La revue de la littérature effectuée par l'Unscear en 2000 concluait à l'existence d'un risque de tumeurs cérébrales associé à l'exposition externe aux rayonnements ionisants, à la fois pour les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes (Unscear, 2000).

Peu d'études ont montré une augmentation du risque de tumeur de cerveau suite à une exposition interne (Unscear, 2000). À l'heure actuelle, aucune

étude n'a suggéré d'association entre le risque de cancer du cerveau et l'exposition au radon.

Radiations non ionisantes

Les radiations non ionisantes, en particulier les champs électromagnétiques, ont donné lieu à de nombreuses études épidémiologiques. L'estimation des expositions, que ce soit dans le contexte professionnel ou environnemental, pose des problèmes méthodologiques complexes.

Dans les pays scandinaves, des matrices permettant d'attribuer des niveaux d'expositions professionnelles aux champs électromagnétiques à partir de l'intitulé des emplois ont été élaborées en utilisant les mesures réalisées dans certaines situations professionnelles (Floderus et coll., 1996). Elles ont été utilisées dans des études de cohorte, en particulier chez les employés des transports ferroviaires (Floderus et coll., 1994). Les résultats de ces études montrent des élévations modérées des risques avec des forces d'association de l'ordre de 1,5 à 2 pour les sujets exposés par rapport aux sujets non exposés. Cette tendance, qui n'apparaît pas toujours statistiquement significative, mérite cependant d'être considérée avec attention en raison d'une certaine cohérence entre les travaux. Dans une étude cas-témoin nichée au sein de 5 cohortes de grandes entreprises de production d'énergie électrique au Canada, aux États-Unis et en France (EDF), l'exposition individuelle cumulée était reconstituée en μT.année. Les analyses étaient ajustées sur la catégorie socioéconomique. L'augmentation du risque relatif de cancer du cerveau pour 10 μT.année était de 1,12 (IC 95 % [0,98–1,28]), à la limite de la significativité statistique, mais la variabilité des estimations de risque entre les 5 cohortes limitait l'interprétation des résultats de l'étude cas-témoins conjointe (Kheifets et coll., 1999).

Concernant les expositions environnementales aux champs électromagnétiques, divers indicateurs ont été utilisés : la distance entre le lieu de résidence et les lignes électriques, des mesures ponctuelles dans les lieux d'habitation ou encore la prise en compte des appareils électriques au domicile. Ainsi, en 2005 aux États-Unis, Kleinerman a apprécié le lien entre quatorze appareils électriques présents au domicile et la survenue de tumeurs cérébrales (Kleinerman et coll., 2005). Pour la plupart des appareils (fer à friser, couverture électrique, ordinateur, télévision, four à micro-ondes…), il n'apparaissait pas de lien avec les tumeurs cérébrales. En revanche, il apparaissait une association entre l'utilisation de sèche-cheveux (OR = 1,7 ; IC 95 % [1,1-2,5]) et les gliomes, et entre l'utilisation de rasoir électrique et les méningiomes (OR = 10,9 ; IC 95 % [2,3-50]) avec une augmentation du risque pour les durées d'utilisation les plus longues. Compte tenu de la fragilité de la mesure de l'exposition, il n'est cependant pas possible de conclure sur le rôle de ces appareils dans la survenue des tumeurs cérébrales.

Suite aux diverses études sur les ondes électromagnétiques, notamment en milieu professionnel et chez l'enfant, l'hypothèse d'un lien entre les tumeurs cérébrales et les fréquences radio émises par les téléphones cellulaires a été évoquée. Avec les téléphones portables, les ondes radio sont en effet émises à proximité du cerveau. L'article de Rothman (2000) fait le point sur les modalités de l'exposition et sur les effets biologiques connus des ondes électromagnétiques de haute fréquence. Il conclut que les ondes émises par les téléphones cellulaires et les radios amateurs n'ont pas une fréquence suffisante pour occasionner un réchauffement des tissus biologiques mais note que des études complémentaires sont nécessaires pour appréhender d'éventuels autres effets biologiques. Ainsi, le rôle potentiel de ces champs s'inscrirait plutôt dans le domaine de la promotion tumorale que dans celui de l'initiation. Compte tenu de l'apparition récente de cette technologie, les études épidémiologiques portant sur les effets des téléphones portables sont peu nombreuses à ce jour, moins d'une vingtaine, mais quelques études récentes apportent des éléments nouveaux. L'une d'entre elles conclut à la possibilité d'une augmentation de risque, pour des temps d'exposition dépassant dix années, avec une cohérence entre la localisation de la tumeur et le côté des appels téléphoniques, plus particulièrement pour les neurinomes (Hardell et coll., 2002). L'étude cas-témoins de Hardell publiée en 2005 (Hardell et coll., 2005) met également en évidence une tendance, plus particulièrement chez les sujets jeunes (20-29 ans) ayant une latence supérieure ou égale à 5 ans depuis le début de l'exposition aux téléphones analogiques. D'autres études ne retrouvent pas d'association significative (Muscat et coll., 2000 ; Inskip et coll., 2001 ; Johansen et coll., 2001). Les revues réalisées sur cette question concluent globalement à la faiblesse des arguments de causalité (Moulder, 1998). Très récemment, Lakhola et coll. (2006) ont réalisé une méta-analyse permettant de disposer d'une synthèse quantitative. Dix-neuf articles pertinents ont pu être identifiés entre 1999 et 2005, correspondant à 12 études distinctes, dont 11 études cas-témoins. Cette méta-analyse distinguait les gliomes, les méningiomes et les neurinomes. Elle prenait en compte le type de téléphone (analogique ou digital), le nombre d'années d'utilisation, le nombre d'heures d'utilisation cumulées et la latéralité de la tumeur. À partir des 2 870 cas pris en compte, dont 748 étaient des utilisateurs de téléphone mobile depuis au moins 2 à 5 ans, la méta-analyse concluait à une absence d'élévation du risque de tumeur intracrânienne (OR combiné de 0,98 ; IC 95 % [0,83-1,16]). En revanche, la prise en compte du côté de la tumeur montrait une tendance à la limite de la significativité pour les tumeurs ipsilatérales (OR combiné de 1,36 ; IC 95 % [0,99-1,87]), en particulier pour les gliomes (OR combiné de 1,33 ; IC 95 % [0,78-2,28]).

Au début des années 2000, le projet international « Interphone » a été mis en place sous la coordination du Circ (Vrijheid et coll., 2006). L'objectif était d'inclure un nombre de cas et témoins suffisant pour mettre en évidence un risque relatif de 1,5 associé à l'utilisation de téléphones portable

sur 10 ans si celui-ci existe. Treize pays participent à cette étude. Les tumeurs étudiées sont les gliomes, les méningiomes, les tumeurs du nerf acoustique et de la glande parotide. Les études se sont particulièrement concentrées sur des personnes jeunes (30-59 ans). Au total, les études devraient inclure plus de 6 500 cas et leurs témoins respectifs. Les résultats de plusieurs études nationales ont déjà fait l'objet de publications séparées, en Suède (Lönn et coll., 2005), en Grande-Bretagne (Hepworth et coll., 2006), et en Allemagne (Schüz et coll., 2006). Les résultats de ces études pour les gliomes et les méningiomes ne semblent pas indiquer d'excès de risque associé à l'utilisation de téléphones portables sur les 10 dernières années, mais les résultats sont difficiles à interpréter du fait des effectifs limités. Pour les tumeurs du nerf acoustique, une association pourrait exister pour des durées d'utilisation supérieures à 10 ans (Schoemaker et coll., 2005). Les résultats concernant la partie française ont été récemment publiés (Hours et coll., 2007). L'usage régulier du téléphone mobile n'est pas lié à une augmentation du risque de neurinome, méningiomes ou gliomes. Il semble toutefois exister une tendance générale, non statistiquement significative, d'augmentation du risque de gliome chez les forts utilisateurs. Ces résultats devraient être vérifiés dans les analyses internationales de l'étude Interphone. Les résultats finaux de l'analyse conjointe (c'est-à-dire pour tous les pays) devraient être publiés prochainement.

Au total, l'ensemble des études actuelles portant sur les champs électromagnétiques (basses fréquences ou radio-fréquences) et les tumeurs cérébrales montre des résultats souvent divergents. Les difficultés méthodologiques, et le manque de recul sur certaines expositions (téléphones portables notamment) ne permettent pas de conclusion définitive. Une élévation du risque, même modérée, est en effet susceptible d'entraîner un nombre non négligeable de cas, compte tenu de la fréquence de ces expositions.

Pesticides

L'étude de la mortalité de cohortes d'agriculteurs, principalement aux États-Unis et dans les pays scandinaves, a soulevé l'hypothèse du rôle des pesticides dans la survenue des tumeurs cérébrales. En effet, comme le souligne dès 1985 la revue de Blair, les agriculteurs présentent de manière globale une sous-mortalité par cancer, mais montrent dans la plupart des études une surmortalité pour certaines localisations tumorales spécifiques, en particulier le système nerveux central (Blair et coll., 1985). Cet excès de mortalité a été initialement chiffré à 5 % puis réactualisée en 1998 par Khuder dans une méta-analyse de 33 études (Blair et coll., 1992 ; Khuder et coll., 1998). Cette analyse montrait une élévation significative du risque de tumeur cérébrale chez les agriculteurs de l'ordre de 30 % (OR = 1,3 ; IC 95 % [1,09-1,56]). L'élévation du risque était plus modérée et non significative quand on restreignait la méta-analyse aux femmes (OR = 1,05 ; IC 95 % [0,99-1,12]). Cette élévation du risque de

tumeur cérébrale en milieu agricole peut s'expliquer par divers facteurs de risque potentiels attachés à l'activité agricole : exposition aux virus animaux, aux solvants, aux engrais ou aux pesticides, rôle des traumatismes.

Compte tenu du potentiel cancérogène d'un certain nombre de molécules pesticides, l'association entre les expositions à ces produits et la survenue de tumeurs cérébrales a donc été testée. Les principales études existantes sont présentées dans le tableau 24.I. La force de l'association entre l'exposition aux pesticides et les tumeurs cérébrales est le plus souvent entre 1,5 et 2 et n'apparaît pas toujours significative au seuil de 5 %. La proportion de l'exposition aux pesticides dans les populations étudiées est variable mais reste généralement inférieure à 10 %. Dans un certain nombre d'études, cette proportion n'est pas précisément déterminée : on dispose alors seulement d'une information sur le secteur agricole. L'étude de Musicco et coll. (1998), menée dans la région de Milan, trouve une fréquence accrue de tumeurs chez les agriculteurs avec une association plus nette pour les fongicides et les insecticides que pour les herbicides et les engrais. Il ne retrouve pas de relation dose-effet en prenant en compte la durée d'exposition à ces produits (Musicco et coll., 1988).

Dans les études les plus récentes, les analyses ont parfois été menées sur des familles ou des molécules ciblées. Dans l'étude de Carreon et coll. (2005), menée sur des femmes du Midwest américain, des listes de pesticides avaient été établies préalablement à l'étude, et proposées aux participantes. Les pesticides ont ensuite été regroupés en 12 catégories, en fonction de leurs propriétés chimiques. Les analyses ont alors montré des tendances pour les carbamates herbicides, non significatives en raison des faibles effectifs. L'étude de Lee et coll. (2005) proposait également une liste de 20 insecticides et 17 herbicides, qui visait à étudier plus spécifiquement les molécules susceptibles de donner des composés nitrosés. Cette étude a mis en évidence un risque élevé avec la metribuzine, le paraquat, le bufencarb, le chlorpyriphos et le coumaphos. Les critères de choix des pesticides inclus dans ces listes ne sont pas explicites (pesticides les plus vendus ou toxicologie des substances).

Dans l'*Agricultural Health Study*, vaste cohorte de plus de 60 000 applicateurs de pesticides recrutés en Caroline du Sud et Iowa, le nombre de cas de tumeur cérébrale après 5 ans de suivi reste limité. Le lien avec le chlorpyriphos (Lee et coll., 2004a) et l'alachlore (Lee et coll., 2004b) a cependant été testé, sans qu'une relation statistiquement significative ait pu être mise en évidence.

L'étude européenne multicentrique coordonnée par le Circ, menée auprès de 1 178 cas de tumeurs cérébrales et 1 987 témoins, ne trouve pas d'élévation de risque pour les expositions aux pesticides (Schlehofer et coll., 2005). Cependant la mesure de l'exposition était fondée sur la simple déclaration des individus.

 Les principales études sont présentées dans le tableau 24.I.

Tableau 24.I : Principales études épidémiologiques appréciant le rôle de l'usage professionnel des pesticides dans la survenue des tumeurs cérébrales

Référence	Type d'étude	Pathologie étudiée	Nombre de cas	Nombre de témoins	Fréquence de l'exposition des cas (%)	Force de l'association
Cordier et coll., 1988	Cas-témoins	Gliomes	125	238	7,2 (traitement du bois)	OR = 1,6[a]
Musicco et coll., 1988	Cas-témoins	Gliomes	240	465	25,4 (agriculteur) 15,4 (pesticides)	RR = 1,6[a]
Reif et coll., 1989	Cas-témoins	Tumeur SNC	452	19 452	17,5 (agriculture)	OR = 1,38[a]
Schlehofer et coll., 1990	Cas-témoins	Tumeur SNC	226	418	13,3	OR = 1,12
Heineman et coll., 1995	Étude d'incidence	Tumeur SNC	276		3,6	
Rodvall et coll., 1996	Cas-témoins	Gliomes	151	343	6,6 (pesticides)	OR = 1,8
Ruder et coll., 2004	Cas-témoins *Upper Midwest Study*	Gliomes	457	648	64 (a travaillé ou habité sur une ferme)	OR = 0,9 herbicides dans la ferme OR = 0,5[a] insecticides dans la ferme OR = 0,9 fongicides dans la ferme OR = 0,6[a] fumigants dans la ferme
Carreon et coll., 2005	Cas-témoins *Upper Midwest Study* (Femmes)	Gliomes	341	528	54 (a travaillé ou habité sur une ferme)	OR = 1,0 herbicides dans la ferme OR = 1,2 insecticides dans la ferme OR = 1,2 fongicides dans la ferme OR = 0,4[a] fumigants dans la ferme
Lee et coll., 2005	Cas-témoins	Tumeurs SNC	251	498	15 (herbicides) 17 (insecticides) 14 (pesticides « nitrosables »)	OR = 1,7[a] herbicides OR = 1,8[a] insecticides OR = 1,9[a] pesticides « nitrosables »

[a] $p < 0,05$; OR : *odds ratio* ; RR : risque relatif ; SNC : système nerveux central

Métaux lourds

S'appuyant sur des résultats expérimentaux, plusieurs études récentes ont testé l'hypothèse du rôle des expositions aux métaux lourds dans la survenue des tumeurs cérébrales. Ainsi Anttila et coll. (1996), à partir de 26 cas de tumeurs survenus dans une cohorte de travailleurs issus de diverses industries (métaux, chimie…), mettaient en évidence un doublement du risque de tumeurs cérébrales chez les sujets dont la plombémie excédait 1,4 µmol/l (290 µg/l). De la même manière, l'étude de Cocco et coll. (1998) qui portait sur 27 060 certificats de décès pour tumeurs cérébrales mettait en évidence un doublement du risque de tumeurs chez les sujets exposés au plomb.

Une étude européenne multicentrique coordonnée par le Circ, menée auprès de 1 178 cas de tumeurs cérébrales et 1 987 témoins, n'a retrouvé qu'une légère augmentation du risque de gliomes pour les hommes exposés aux métaux (OR = 1,24 ; IC 95 % [0,96-1,62]) (Schlehofer et coll., 2005).

En Suède, une cohorte de près de 3 millions d'hommes et de femmes identifiés et caractérisés à partir des recensements de population a permis d'étudier sur une période de 19 ans les professions présentant un risque majoré de tumeur cérébrale, ainsi que le rôle de 13 nuisances à l'aide d'une matrice emploi-exposition (Navas-Acién et coll., 2002a). L'étude portait sur environ 5 000 gliomes et 2 500 méningiomes. Les élévations de risque de tumeur concernaient des professions assez diverses et différentes chez les hommes et chez les femmes. À partir de la matrice emploi-exposition, une élévation de risque de gliomes de l'ordre de 60 à 70 % était mise en évidence pour les expositions au mercure et à l'arsenic chez les hommes. Un doublement du risque de méningiome chez les hommes exposés au plomb était également observé. Les effectifs étaient trop faibles pour permettre l'étude du rôle de ces substances chez les femmes.

Une étude récente (Rajaraman et coll., 2006) a évalué l'interaction entre l'exposition professionnelle au plomb (recueillie par interrogatoire) et le polymorphisme G177C du gène *ALAD* (*d-AminoLevulinic Acid Dehydratase*). L'étude a porté sur 355 cas de gliomes, 151 cas de méningiomes et 505 témoins hospitaliers. Une augmentation du risque de méningiome avec l'exposition cumulée au plomb a été observée chez les sujets porteurs de l'allèle variant ; ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence compte tenu des faibles effectifs de cas exposés et porteurs de l'allèle variant.

Composés nitrosés

Certains composés N-nitrosés sont connus comme des cancérogènes neurologiques chez l'animal, cependant les arguments chez l'homme ne sont pas tous cohérents. Le Circ a classé le N-nitrosodiéthylamine et le N-nitrosodiméthylamine dans le groupe des cancérogènes probables pour l'homme (2A).

Certains dérivés nitrosés de la guanidine donnent droit en France à une reconnaissance au titre des maladies professionnelles (tableau 85 du régime général), cette disposition ayant été prise en raison de la survenue de glioblastomes chez des personnes manipulant des dérivés de la nitroso-guanidine en laboratoire à des fins de recherche (Preston-Martin et Mack, 1991).

L'exposition de l'homme à ces substances provient principalement de l'alimentation, de l'eau de boisson, du tabagisme, d'expositions professionnelles. Les composés N-nitrosés peuvent apparaître dans l'organisme suite à la transformation des nitrites au contact des amines et amides alimentaires, les nitrites provenant eux-mêmes de la transformation des nitrates, composés naturels contenus notamment dans les légumes verts, et également présents dans les charcuteries et salaisons. L'étude du rôle des composés N-nitrosés dans la survenue des cancers a porté principalement sur les localisations digestives (naso-pharynx, œsophage, estomac, pancréas, côlon). Ces substances ont la capacité de traverser la barrière hématoencéphalique, c'est pourquoi des interrogations existent quant à leur rôle dans la survenue de tumeurs cérébrales. Une méta-analyse de neuf études portant sur le lien entre consommation de charcuterie et survenue de gliomes chez l'adulte a montré une élévation de risque de 1,48 (IC 95 % [1,20-1,83]), en particulier pour le bacon et le jambon (Huncharek et coll., 2003). Cependant, ce résultat ne permet pas d'argumenter la causalité de l'association, compte-tenu notamment du lien entre la consommation de légumes et l'apport d'antioxydants.

Une étude cas-témoins menée dans la région de Los Angeles explorait plus spécifiquement le rôle des composés nitrosés à partir de 272 cas et 272 témoins. L'exposition à ces composés était appréciée par rapport à l'alimentation (consommation de charcuterie), au tabagisme et à l'exposition professionnelle dans l'industrie du caoutchouc et des pneumatiques. Les auteurs mettaient en évidence une légère augmentation du risque de méningiome avec la consommation de charcuterie, n'atteignant pas la significativité statistique. En revanche, le rôle protecteur de suppléments vitaminiques et de la consommation de citron était observé (Preston-Martin et Mack, 1991). Le rôle de l'exposition professionnelle aux composés nitrosés présents sous forme volatile dans l'industrie du caoutchouc a été évoqué dès les années 1960. Ces activités se sont en effet révélées associées à des niveaux élevés en N-nitrosodiméthylamine, N-nitrosodiéthylamine, N-nitrosomorpholine, N-nitrosodiphénylamine. Si ces expositions ont pu être reliées à un excès de cancers de la vessie et de leucémies, en revanche les éléments ont été jugés insuffisants par le Circ en 1982 pour les tumeurs cérébrales. Des analyses complémentaires ont été menées en 1998 à partir de 12 cohortes et d'une cinquantaine d'études cas-témoins (Kogevinas et coll., 1998) et concluaient également à l'absence de cohérence des résultats des différentes études. Une méta-analyse menée en 2005 actualisait ces données et calculait un risque combiné à partir de 20 cohortes disponibles de 0,9 [0,79-1,02] (Borak et coll.,

2005). Il ne semble donc pas possible à ce jour de mettre en cause l'exposition professionnelle au caoutchouc dans la survenue de tumeur cérébrale.

Tabagisme

L'hypothèse d'un effet du tabagisme sur la survenue de tumeurs cérébrales découle notamment de l'observation du rôle cancérogène des dérivés N-nitrosés de la fumée : l'injection intra-veineuse de dérivés N-nitrosés chez le rat induit des gliomes. Il est également suggéré que la nicotine pourrait accroître la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (Hawkins et coll., 2002). Peu d'études ont cependant analysé spécifiquement le rôle du tabagisme sur les tumeurs cérébrales, et pour la plupart elles n'ont pu mettre en évidence d'élévation significative du risque. Zheng ne retrouvait aucune association entre l'existence d'une tumeur cérébrale et le tabagisme présent ou passé (Zheng et coll., 2001b). L'étude de Hurley ne montre qu'une légère élévation du risque de gliome chez les personnes ayant fumé (+ 29 %), exclusivement chez les hommes, sans relation dose-effet (Hurley et coll., 1996). De la même manière, l'étude de Silvera et coll. (2006) met en évidence une légère élévation de risque de gliome. Les résultats sont plus nets dans l'étude de Lee où les hommes atteints de gliomes fumaient deux fois plus fréquemment des cigarettes sans filtre que les témoins (Lee et coll., 1997). Plus récemment, une étude s'est intéressée au rôle du tabagisme passif ou actif dans la survenue des méningiomes et a mis en évidence un doublement du risque pour les deux types de tabagisme, mais uniquement chez les hommes (Phillips et coll., 2005). L'étude de Efird et coll. (2004) à partir d'une cohorte de 133 811 individus inclus dans un programme de santé en Caroline du Nord, et suivis depuis 21 ans, a mis en évidence une élévation du risque de gliome uniquement chez les femmes fumeuses. De plus, une élévation de risque de l'ordre de 3, statistiquement significative, était mise en évidence pour les fumeurs de marijuana.

Colorants

Compte tenu du potentiel cancérogène de certaines amines aromatiques, des interrogations ont été soulevées sur le risque de tumeur cérébrale chez les utilisateurs de teintures pour cheveux. La méta-analyse de Takkouche réalisée en 2005 sur le rôle de l'utilisation de teintures pour cheveux dans la survenue de cancers de diverses localisations a calculé une risque combiné de 1,71 (IC [1,15-2,53]) (Takkouche et coll., 2005) à partir des deux seules études existant alors sur les tumeurs cérébrales, l'une portant sur 78 cas et 289 témoins (Ahlbom et coll., 1986), la seconde sur 228 cas et 247 témoins (Burch et coll., 1987). Deux études récentes apportent des données complémentaires. L'étude de Heineman et coll. (2005) portant sur 112 cas et 215

témoins trouve un risque de 1,7 statistiquement significatif pour les femmes qui ont utilisé des teintures pour cheveux, atteignant 2,4 pour les colorations permanentes, et plus élevé pour les glioblastomes multiformes pour lesquels le risque était de 4,9 [1,6-15,7] chez les femmes ayant utilisé des colorations permanentes pendant plus de vingt années. L'article de Bluhm et coll. (2006) ne retrouve pas cette élévation de risque dans une étude portant sur 489 gliomes, 197 méningiomes, 96 neurinomes et 799 témoins. Cette étude permettait pourtant de distinguer la nature de la coloration : permanente, semi-permanente, temporaire ou graduelle, sa durée et son ancienneté. Une élévation de risque était néanmoins notée pour les utilisatrices de teintures permanentes foncées (contenant une plus forte quantité de p-phénylènediamine) pour des utilisations prolongées (au-delà de 20 ans).

Le faible nombre d'études sur cette question, et le manque de cohérence des résultats ne permet donc pas de conclure formellement sur le rôle des teintures pour cheveux dans la survenue de tumeurs cérébrales.

Autres expositions professionnelles

Certaines autres expositions professionnelles ont fait l'objet d'études, moins nombreuses et moins concluantes.

Colles, solvants, résines

L'étude de Barbone et coll. (1994), bien que fondée sur un faible nombre de cas (N = 11), trouve une élévation du risque de tumeur du système nerveux central chez les ouvriers travaillant à la production de colles et résines époxy. L'élaboration d'une matrice emploi-exposition portant sur les solvants et son application à des certificats de décès de sujets atteints de tumeurs cérébrales a permis de mettre en évidence une association entre les tumeurs astrocytaires et les solvants (Floderus et coll., 1996). Une étude suédoise portant sur 192 gliomes et 192 témoins en Suède a mis en évidence un RR de 2,6 [1,3-5,2] pour les personnes exposées aux solvants (Rodvall et coll., 1996). Au Canada, un questionnaire postal auprès de plus de 1 009 patients atteints de tumeur cérébrale et de 5 039 témoins a recherché le lien avec la profession et avec 18 nuisances chimiques (Pan et coll., 2005). Une élévation de risque était observée pour toutes les nuisances à l'exception des colles et du chlorure de vinyle, mais n'apparaissait significative que pour l'asphalte pour les deux sexes confondus (+29 %) et pour les femmes séparément (+85 %), et pour le benzène chez les hommes uniquement (+56 %).

Chlorure de vinyle

Une méta-analyse récente s'appuie sur deux cohortes multicentriques et six études de plus petites tailles afin d'analyser un lien éventuel entre l'exposition au chlorure de vinyle et la survenue de diverses localisations tumorales

(foie – en particulier angiosarcomes –, poumon, cerveau, sarcomes des tissus mous, cancers hématologiques). Cinq de ces études ont permis de calculer un risque combiné de tumeur cérébrale de 1,26, à la limite de la significativité statistique (IC 95 % [0,98-1,62]) (Boffetta et coll., 2003).

Acrylonitrile

L'acrylonitrile peut conduire au développement de cancers du système nerveux central chez le rat. C'est pourquoi le rôle de l'acrylonitrile dans le développement de tumeurs du système nerveux central chez l'homme a donné lieu à quelques études. Une méta-analyse a été réalisée en 1999 à partir de 12 études regroupant 37 352 ouvriers professionnellement exposés. Le risque combiné était de 1,1 [0,8-1,5], ne permettant pas de conclure à une élévation du risque de tumeur cérébrale chez les personnes professionnellement exposées à l'acrylonitrile (Collins et Acquavella, 1998).

Facteurs de risque infectieux

Les seuls agents infectieux analysés à ce jour et potentiellement impliqués dans l'oncogénèse des gliomes sont les virus. L'essentiel de ces travaux concerne les polyomavirus, au premier rang desquels figure le SV40.

Polyomavirus SV40

Le SV40 du singe appartenant à la famille des polyomavirus est un virus oncogène ; il code pour l'AgT qui inactive deux gènes suppresseurs de tumeur majeurs, *Rb* et *p53* (Butel et Lednicky, 1999 ; Saenz-Robles et coll., 2001). Deux autres polyomavirus ont été incriminés, le virus JC (responsable de la leucoencéphalite multifocale progressive) et le virus BK.

Données expérimentales

Le virus JC, proche du SV40, produit des cancers chez le hamster, notamment des épendymomes et des papillomes des plexus choroïdes (Walker et coll., 1973). Le virus est particulièrement oncogénique lorsque la contamination a lieu chez le hamster nouveau-né (Girardi et coll., 1963).

Données épidémiologiques

Le SV40 a contaminé 10-30 % des lots de vaccins inactivés anti-poliomyélite, injectables (Salk) et atténués (Sabin, voie orale), utilisés aux États-Unis de 1955 à 1962, exposant une population de quelques 30 millions d'individus. La contamination virale est due au fait que ces premiers vaccins étaient cultivés sur cellules de rein du singe rhesus, fréquemment infectés par le virus SV40, et que les particules virales ont résisté au processus d'inactivation.

Une vaste étude cas-témoins (ciblée en fait sur le rôle des téléphones portables, mais dont les données concernant l'antécédent de vaccination antipoliomyélite ont été exploitées) ne retrouve pas d'augmentation du risque relatif de tumeurs cérébrales chez les sujets vaccinés (Brenner et coll., 2003). Une autre étude, comparant l'incidence de tumeurs cérébrales, épendymomes en particulier, chez des sujets exposés au vaccin contaminé en temps que nouveau-nés (c'est-à-dire nés entre 1956 et 1962), en temps qu'enfants (nés entre 1947 et 1952) ou non exposés (nés après 1963) ne trouve pas non plus d'augmentation du risque relatif (Strickler et coll., 1998). En Suède, où 700 000 personnes ont été exposées dans l'enfance à ce vaccin, aucun impact n'a été observé sur l'incidence des tumeurs cérébrales, épendymomes en particulier (en tenant compte du fait que l'incidence déclarée des tumeurs cérébrales augmente de 9 à 13/100 000 entre 1960 et 1993) (Olin et Giesecke, 1998).

La limitation de ces études tient cependant à plusieurs facteurs : le biais de rappel concernant les vaccinations de la part des patients, le degré de contamination des lots (tous les lots incriminés n'étaient pas contaminés ou l'étaient à des degrés divers), l'exposition au SV40 sous d'autres conditions (le taux de séroprévalence aux États-Unis serait de 2 à 20 % de la population).

Données virologiques

Plusieurs études ont détecté la présence de l'AgT de SV40 dans des tumeurs cérébrales, avec toutefois un taux très variable suivant les études et le type de tumeur (les épendymomes et papillomes des plexus choroïdes (PPC) étant les tumeurs les plus fréquemment citées). Les valeurs s'étendent de 10/20 PPC et 10/11 épendymomes dans l'étude de Berggasel et coll. (1992), 5/6 PPC et 8/11 épendymomes (Martini et coll., 1995), à 3/62 (5 %) épendymomes pour une étude allemande (Reuther et coll., 2001) à 0/33 épendymomes et 0/14 tumeurs des plexus choroïdes pour une étude réalisée en Inde (Engels et coll., 2002). Outre l'origine géographique des patients, la variabilité s'explique par la variété des techniques utilisées (*Southern blot*, immunohistochimie, PCR, cette dernière technique étant plus sensible mais comportant un risque élevé de contamination).

Le taux de positivité dans les tumeurs gliales est généralement inférieur : 3/7 astrocytomes, 5/17 glioblastomes (Martini et coll., 1995), 3/32 glioblastomes (Kouhata et coll., 2001), 14/45 tumeurs astrocytaires (3 AII, 5 AIII, 6 GBM).

De façon analogue, des séquences de virus JC et BK ont été détectées dans les tumeurs cérébrales (9/22) (Caldarelli-Stefano et coll., 2000 ; Boldorini et coll., 2003). Des séquences d'ADN du virus BK étaient également présentes dans le tissu normal (De Mattei et coll., 1995).

Autres virus

Le rôle des autres virus repose sur des arguments encore fragiles (études épidémiologiques non confirmées et parfois conflictuelles entre elles).

Herpès virus

Le rôle du CMV (*Cytomegalovirus*), virus potentiellement oncogénique, a été incriminé dans différents cancers. La présence de protéine IE1-72 a été retrouvée dans 27/27 gliomes de différents grades (Cobbs et coll., 2002) mais ce résultat n'a pas été confirmé par une étude ultérieure (Lau et coll., 2005).

Une étude cas-témoins comparant la séroprévalence pour différents virus du groupe herpès (*Varicella-Zoster-Virus*, *Epstein Barr Virus*, *Herpes Simplex Virus*, *Cytomegalovirus*) a rapporté des résultats panachés et au final peu convaincants (Wrensch et coll., 1997, 2001 et 2005). Il semblerait cependant qu'un niveau élevé d'anticorps (AC) anti-VZV (*Varicella-Zoster-Virus*) soit associé à un effet protecteur pour la survenue de gliomes (OR = 0,4 ; IC 95 % [0,24-0,70]) (Wrensch et coll., 2005).

Virus de la grippe (influenza)

Une association positive (OR = 3,15 ; IC 95 % [1,13-8,77]) a été retrouvée entre l'incidence d'une tumeur cérébrale chez l'enfant et la survenue d'une grippe pendant la grossesse (Linos et coll., 1998). Cette donnée demeure cependant fragile (données d'anamnèse, absence de preuve sérologique, biais de rappels). À noter toutefois qu'une étude britannique retrouve des données comparables pour le virus *influenza* (OR = 3,3 ; IC 95 % [1,5-7,4]) et le virus de la rougeole (OR = 2,1 ; IC 95 % [1,3-3,6]) (Dickinson et coll., 2002).

Arguments indirects (variation saisonnière, *clustering* géographique et temporel)

Une étude hollandaise retrouve un *clustering* géographique et temporel, mais pas d'influence saisonnière, ce qui permet d'invoquer un facteur environnemental (Houben et coll., 2005). Une étude réalisée chez les enfants, dans le Nord-Ouest de l'Angleterre, trouve également un *clustering* géographique et temporel pour les astrocytomes et les épendymomes, ainsi qu'une influence saisonnière (excès de cas nés à la fin de l'automne et le début de l'hiver) (McNally et coll., 2002). Une autre étude (américaine) trouve une surreprésentation de cas nés en janvier-février et une sous-représentation de cas nés en juillet-août. Ces discordances d'une étude à l'autre rendent bien entendu ces données fragiles.

En résumé, il n'existe pas aujourd'hui d'argument solide pour incriminer le rôle des infections dans l'oncogénèse des tumeurs cérébrales, la piste la plus intéressante étant l'implication potentielle de SV40.

En conclusion, même si un certain nombre de facteurs étiologiques ont été suggérés par les études épidémiologiques menées au cours des dernières décennies (radiations ionisantes et non ionisantes, pesticides, métaux, composés nitrosés, tabagisme, colorants, SV40…), les données actuelles ne permettent généralement pas de conclure définitivement. En effet, les associations ne sont pas constamment mises en évidence dans les différentes études, et lorsqu'elles le sont, le niveau de risque est généralement modéré. La complexité de la mesure des expositions rend difficile la mise en évidence de relation dose-effet. Les mécanismes biologiques ne sont que rarement et partiellement argumentés. Enfin, il est possible que ces facteurs de risque jouent un rôle dans la survenue des tumeurs cérébrales en interaction avec des facteurs individuels (génétiques, antécédents personnels...). Cela a été évoqué, par exemple, concernant les champs électromagnétiques ou les traumatismes crâniens, qui, en modifiant la perméabilité de la barrière hémato-méningée faciliteraient le passage de substances nocives telles que des molécules de pesticides (Navas-Acien et coll., 2002b).

Bibliographie

AHLBOM A, NAVIER IL, NORELL S, OLIN R, SPANNARE B. Nonoccupational risk indicators for astrocytomas in adults. *Am J Epidemiol* 1986, **124** : 334-337

ANTTILA A, HEIKKILA P, NYKYRI E, KAUPPINEN T, PUKKALA E, et coll. Risk of nervous system cancer among workers exposed to lead. *J Occup Environ Med* 1996, **38** : 131-136

BARBONE F, DELZELL E, AUSTIN H, COLE P. Exposure to epichlorohydrin and central nervous system neoplasms at a resin and dye manufacturing plant. *Arch Environ Health* 1994, **49** : 355-358

BERGSAGEL DJ, FINEGOLD MJ, BUTEL JS, KUPSKY WJ, GARCEA RL. DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumors of childhood. *N Engl J Med* 1992, **326** : 988-993

BLAIR A, MALKER H, CANTOR K, BURMEISTER L, WIKLUND K. Cancer among farmers. A review. *Scand J Work Environ Health* 1985, **11** : 397-407

BLAIR A, ZAHM S, PEARCE N, HEINEMAN E, FRAUMENI JJ. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 209-215

BLUHM E, ZAHM S, FINE H, BLACK PM, LOEFFLER JS, et coll. Personal Hair Dye Use and Risks of Glioma, Meningioma, and Acoustic Neuroma among Adults. *Am J Epidemiol* 2006, **165** : 63-71

BOFFETTA P, MATISANE L, MUNDT K, DELL L. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health* 2003, **29** : 220-229

BOLDORINI R, PAGANI E, CAR PG, OMEDEO-ZORINI E, BORGHI E, et coll. Molecular characterisation of JC virus strains detected in human brain tumours. *Pathology* 2003, **35** : 248-253

BORAK J, SLADE MD, RUSSI M. Risks of brain tumors in rubber workers: a metaanalysis. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 294-298

BRENNER AV, LINET MS, SELKER RG, SHAPIRO WR, BLACK PM, et coll. Polio vaccination and risk of brain tumors in adults: no apparent association. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, **12** : 177-178

BURCH JD, CRAIB KJ, CHOI BC, MILLER AB, RISCH HA, HOWE GR. An exploratory case-control study of brain tumors in adults. *J Natl Cancer Inst* 1987, **78** : 601-609

BUTEL JS, LEDNICKY JA. Cell and molecular biology of simian virus 40: implications for human infections and disease. *JNCI* 1999, **91** : 119-134

CALDARELLI-STEFANO R, BOLDORINI R, MONGA G, MERAVIGLIA E, ZORINI EO, FERRANTE P. JC virus in human glial-derived tumors. *Hum Pathol* 2000, **31** : 394-395

CARREON T, BUTLER MA, RUDER AM, WATERS MA, DAVIS-KING KE, et coll. Gliomas and farm pesticide exposure in women: the Upper Midwest Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 546-551

COBBS CS, HARKINS L, SAMANTA M, GILLESPIE GY, BHARARA S, et coll. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. *Cancer Res* 2002, **62** : 3347-3350

COCCO P, DOSEMECI M, HEINEMAN EF. Brain cancer and occupational exposure to lead. *J Occup Environ Med* 1998, **40** : 937-942

COLLINS JJ, ACQUAVELLA JF. Review and meta-analysis of studies of acrylonitrile workers. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 71-80

CORDIER S, POISSON M, GERIN M, VARIN J, CONSO F, HEMON D. Gliomas and exposure to wood preservatives. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 705-709

DE MATTEI M, MARTINI F, CORALLINI A, GEROSA M, SCOTLANDI K, et coll. High incidence of BK virus large-T-antigen-coding sequences in normal human tissues and tumors of different histotypes. *Int J Cancer* 1995, **61** : 756-760

DE ROOS AJ, STEWART PA, LINET MS, HEINEMAN EF, DOSEMECI M, et coll. Occupation and the risk of adult glioma in the United States. *Cancer Causes Control* 2003, **14** : 139-150

DEMERS PA, VAUGHAN TL, SCHOMMER RR. Occupation, socioeconomic status, and brain tumor mortality: a death certificate-based case-control study. *J Occup Med* 1991, **33** : 1001-1006

DICKINSON HO, NYARI TA, PARKER L. Childhood solid tumours in relation to infections in the community in Cumbria during pregnancy and around the time of birth. *Br J Cancer* 2002, **87** : 746-750

ECKERMAN KF, RYMAN JC. External exposures to radionuclides in air, water and soil. Federal Guidance Report 12 (EPA Report 402-R-93-081). Washington, DC, Environmental Protection Agency, 1993

EFIRD J, FRIEDMAN G, SIDNEY S, KLATSKY A, HABEL LA, et coll. The risk for malignant primary adult-onset glioma in a large, multiethnic, managed-care cohort: cigarette smoking and other lifestyle behaviors. *J Neurooncol* 2004, **58** : 57-69

ENGELS EA, SARKAR C, DANIEL RW, GRAVITT PE, VERMA K, et coll. Absence of simian virus 40 in human brain tumors from northern India. *Int J Cancer* 2002, **101** : 348-352

FLEMING L, GOMEZ-MARIN O, ZHENG D, MA F, LEE D. National Health Interview Survey mortality among US farmers and pesticide applicators. *Am J Ind Med* 2003, **43** : 227-233

FLODERUS B, TORNQVIST S, STENLUND C. Incidence of selected cancers in Swedish railway workers, 1961-79. *Cancer Causes Control* 1994, **5** : 189-194

FLODERUS B, PERSSON T, STENLUND C. Magnetic-field Exposures in the Workplace: Reference Distribution and Exposures in Occupational Groups. *Int J Occup Environ Health* 1996, **2** : 226-238

GIRARDI AJ, SWEET BH, HILLEMAN MR. Factors influencing tumor induction in hamsters by vacuolating virus, SV. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963, **112** : 662-667

GOLD L, DE ROOS A, RAY R, WERNLI K, FITZGIBBONS ED, et coll. Brain tumors and occupational exposures in a cohort of female textile workers in Shanghai, China. *Scand J Work Environ Health* 2006, **32** : 178-184

HARDELL L, HALLQUIST A, MILD KH, CARLBERG M, PAHLSON A, LILJA A. Cellular and cordless telephones and the risk for brain tumours. *Eur J Cancer Prev* 2002, **11** : 377-386

HARDELL L, CARLBERG M, HANSSON MILD K. Use of cellular telephones and brain tumour risk in urban and rural areas. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 390-394

HAWKINS B, BROWN R, DAVIS T. Smoking and ischemic stroke: a role for nicotine? *Trends Pharmacol Sci* 2002, **23** : 78-82

HEINEMAN EF, GAO YT, DOSEMECI M, MCLAUGHLIN JK. Occupational risk factors for brain tumors among women in Shangai, China. *J Occup Environ Med* 1995, **37** : 288-293

HEINEMAN E, WARD M, MCCOMB R, WEISENBURGER D, ZAHM S. Hair dyes and risk of glioma among Nebraska women. *Cancer Causes Control* 2005, **16** : 857-864

HEPWORTH SJ, SCHOEMAKER MJ, MUIR KR, SWERDLOW AJ, VAN TONGEREN MJ, MCKINNEY PA. Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. *BMJ* 2006, **332** : 883-887

HOUBEN MP, COEBERGH JW, BIRCH JM, TIJSSEN CC, VAN DUIJN CM, MCNALLY RJ. Space-time clustering patterns of gliomas in The Netherlands suggest an infectious aetiology. *Eur J Cancer* 2005, **41** : 2917-2923

HOURS M, BERNARD M, MONTESTRUCQ L, ARSLAN M, BERGERET A, et coll. Téléphone mobile, risque de tumeurs cérébrales et du nerf vestibuloacoustique : l'étude cas-témoins INTERPHONE en France. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 2007, **55** : 321-332

HUNCHAREK M, KUPELNICK B, WHEELER L. Dietary cured meat and the risk of adult glioma: a meta-analysis of nine observational studies. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2003, **22** : 129-137

HURLEY SF, MCNEIL JJ, DONNAN GA, FORBES A, SALZBERG M, GILES GG. Tobacco smoking and alcohol consumption as risk factors for glioma: a case-control study in Melbourne, Australia. *J Epidemiol Community Health* 1996, **50** : 442-446

INSKIP PD, TARONE RE, HATCH EE, WILCOSKY TC, SHAPIRO W, et coll. Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med* 2001, **344** : 79-86

INTERNATIONAL COMMISSION FOR RADIATION PROTECTION (ICRP). The ICRP database of dose coefficients: workers and members of the public. Amsterdam, Elsevier, 1999

JOHANSEN C, BOICE JJR, MCLAUGHLIN J, OLSEN J. Cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2001, **93** : 203-207

KAPLAN S, ETLIN S, NOVIKOV I, MODAN B. Occupational risks of the development of brain tumors. *Am J Ind Med* 1997, **31** : 15-20

KHEIFETS LI, GILBERT ES, SUSSMAN SS, GUÉNEL P, SAHL JD, SAVITZ DA, THÉRIAULT G. Comparative analyses of the studies of magnetic fields and cancer in electric utility workers : studies from France, Canada and the United States. *Occup Environ Med* 1999, **56** : 567-574

KHUDER SA, MUTGI AB, SCHAUB EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. *Am J Ind Med* 1998, **34** : 252-260

KLEINERMAN RA, LINET MS, HATCH EE, TARONE RE, BLACK PM, et coll. Self-reported electrical appliance use and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 136-146

KOGEVINAS M, SALA M, BOFFETTA P, KAZEROUNI N, KROMHOUT H, HOAR-ZAHM S. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 1998, **55** : 1-12

KOUHATA T, FUKUYAMA K, HAGIHARA N, TABUCHI K. Detection of simian virus 40 DNA sequence in human primary glioblastomas multiforme. *J Neurosurg* 2001, **95** : 96-101

LAHKOLA A, TOKOLA K, AUVINEN A. Meta-analysis of mobile phone use and intracranial tumors. *Scand J Work Environ Health* 2006, **32** : 171-177

LAHKOLA A, AUVINEN A, RAITANEN J, SCHOEMAKER MJ, CHRISTENSEN HC, et coll. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *Int J Cancer* 2007, **120** : 1769-1775

LAU SK, CHEN YY, CHEN WG, DIAMOND DJ, MAMELAK AN, et coll. Lack of association of cytomegalovirus with human brain tumors. *Mod Pathol* 2005, **18** : 838-843

LEE M, WRENSCH M, MIIKE R. Dietary and tobacco risk factors for adult onset glioma in the San Francisco Bay Area (California, USA). *Cancer Causes Control* 1997, **8** : 13-24

LEE W, BLAIR A, HOPPIN J, LUBIN JH, RUSIECKI JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyriphos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004a, **96** : 1781-1789

LEE W, HOPPIN J, BLAIR A, LUBIN JH, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004b, **159** : 373-380

LEE WJ, COLT JS, HEINEMAN EF, MCCOMB R, WEISENBURGER DD, LIJINSKY W, WARD MH. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 786-792

LINOS A, KARDARA M, KOSMIDIS H, KATRIOU D, HATZIS C, et coll. Reported influenza in pregnancy and childhood tumour. *Eur J Epidemiol* 1998, **14** : 471-475

LÖNN S, AHLBOM A, HALL P, FEYCHTING M. Swedish Interphone Study Group. Long-term mobile phone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 526-535

MARTINI F, DE MATTEI M, IACCHERI L, LAZZARIN L, BARBANTI-BRODANO G, et coll. Human brain tumors and simian virus 40. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87** : 1331

MCNALLY RJ, CAIRNS DP, EDEN OB, ALEXANDER FE, TAYLOR GM, et coll. An infectious aetiology for childhood brain tumours? Evidence from space-time clustering and seasonality analyses. *Br J Cancer* 2002, **86** : 1070-1077

MILLS P. Correlation analysis of pesticide use data and cancer incidence rates in California counties. *Arch Environ Health* 1998, **53** : 410-413

MOULDER J. Power-frequency fields and cancer. *Crit Rev Biomed Eng* 1998, **26** : 1-116

MUSCAT JE, MALKIN MG, THOMPSON S, SHORE RE, STELLMAN SD, et coll. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *Jama* 2000, **284** : 3001-3007

MUSICCO M, SANT M, MOLINARI S, FILIPPINI G, GATTA G, BERRINO F. A case-control study of brain gliomas and occupational exposure to chemical carcinogens: the risk to farmers. *Am J Epidemiol* 1988, **128** : 778-785

NAVAS-ACIÉN A, POLLÀN M, GUSTAVSONN P, PLATO N. Occupation, exposure to chemicals and risk of gliomas and meningiomas in Sweden. *Am J Ind Med* 2002a, **42** : 214-227

NAVAS-ACIEN A, POLLAN M, GUSTAVSSON P, FLODERUS B, PLATO N, DOSEMECI M. Interactive effect of chemical substances and occupational electromagnetic field exposure on the risk of gliomas and meningiomas in Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002b, **11** : 1678-1683

NICHOLS L, SORAHAN T. Mortality of UK electricity generation and transmission workers, 1973-2002. *Occup Med (Lond)* 2005, **55** : 541-548

OLIN P, GIESECKE J. Potential exposure to SV40 in polio vaccines used in Sweden during 1957: no impact on cancer incidence rates 1960 to 1993. *Dev Biol Stand* 1998, **94** : 227-233

PAN SY, UGNAT AM, MAO Y. Occupational risk factors for brain cancer in Canada. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 704-717

PHILLIPS L, LONGSTRETH WJ, KOEPSELL T, CUSTER B, KUKULL W, VAN BELLE G. Active and passive cigarette smoking and risk of intracranial meningioma. *Neuroepidemiology* 2005, **24** : 117-22

PONCET M, CHEVALIER A, BUMSEL F, LAHON G. Mortality among active workers at EDG-GDF: social and occupational disparities and evolution. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003, **51** : 481-491

PRESTON DL, RON E, YONEHARA S, KOBUKE T, FUJII H, et coll. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 1555-1563

PRESTON DL, SHIMIZU Y, PIERCE DA, SUYAMA A, MABUCHI K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003, **160** : 381-407

PRESTON-MARTIN S, MACK W. Gliomas and meningiomas in men in Los Angeles County: investigation of exposures to N-nitroso compounds. IARC Sci Publ 1991 : 197-203

RAJARAMAN P, DE ROOS A, STEWART P, LINET MS, FINE HA, et coll. Occupation and risk of meningioma and acoustic neuroma in the United States. *Am J Ind Med* 2004, **45** : 395-407

RAJARAMAN P, STEWART PA, SAMET JM, SCHWARTZ BS, LINET MS, et coll. Lead, genetic susceptibility, and risk of adult brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, **15** : 2514-2520

REIF J, PEARCE N, FRASER J. Occupational risks for brain cancer: a New Zealand cancer registry-based study. *J Occup Med* 1989, **31** : 863-867

REUTHER FJ, LÖHLER J, HERMS J, HUGO HH, SCHINDLER C, et coll. Low incidence of SV40-like sequences in ependymal tumours. *J Pathol* 2001, **195** : 580-585

RODVALL Y, AHLBOM A, SPANNARE B, NISE G. Glioma and occupational exposure in Sweden, a case-control study. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 526-537

RON E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003, **85** : 47-59

ROTHMAN KJ. Epidemiological evidence on health risks of cellular telephones. *Lancet* 2000, **356** : 1837-1840

RUDER AM, WATERS MA, BUTLER MA, CARREON T, CALVERT GM, et coll. Brain Cancer Collaborative Study Group. Gliomas and farm pesticide exposure in men: the upper midwest health study. *Arch Environ Health* 2004, **59** : 650-657

SADETZKI S, CHETRIT A, FREEDMAN L, STOVALL M, MODAN B, NOVIKOV I. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res* 2005, **163** : 424-432

SAENZ-ROBLES MT, SULLIVAN CS, PIPAS JM. Transforming functions of Simian Virus 40. *Oncogene* 2001, **20** : 7899-78907

SCHLEHOFER B, KUNZE S, SACHSENHEIMER W, BLETTNER M, NIEHOFF D, WAHRENDORF J. Occupational risk factors for brain tumors: results from a population-based case-control study in Germany. *Cancer Causes Control* 1990, **1** : 209-215

SCHLEHOFER B, HETTINGER I, RYAN P, BLETTNER M, PRESTON-MARTIN S, et coll. Occupational risk factors for low grade and high grade glioma: results from an international case control study of adult brain tumours. *Int J Cancer* 2005, **113** : 116-125

SCHOEMAKER MJ, SWERDLOW AJ, AHLBOM A, AUVINEN A, BLAASAAS KG, et coll. Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the Interphone case-control study in five North European countries.*Br J Cancer* 2005, **93** : 842-848

SCHÜZ J, BOHLER E, SCHLEHOFER B, BERG G, SCHLAEFER K, et coll. Radiofrequency electromagnetic fields emitted from base stations of DECT cordless phones and the risk of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany). *Radiat Res* 2006, **166** : 116-119

SILVERA S, MILLER A, ROHAN T. Cigarette smoking and risk of glioma: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2006, **118** : 1848-1851

STRICKLER HD, ROSENBERG PS, DEVESA SS, HERTEL J, FRAUMENI JFJR, GOEDERT JJ. Contamination of poliovirus vaccines with simian virus 40 (1955-1963) and subsequent cancer rates. *Jama* 1998, **279** : 292-295

TAKKOUCHE B, ETMINAN M, MONTES-MARTINEZ A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *Jama* 2005, **293** : 2516-2525

TRAVIER N, GRIDLEY G, BLAIR A, DOSEMECI M, BOFFETTA P. Cancer incidence among male Swedish veterinarians and other workers of the veterinary industry: a record-linkage study. *Cancer Causes Control* 2003, **14** : 587-593

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. Volume II, Effects. New York, United Nations, 2000

VIEL JF, CHALLIER B, PITARD A, POBEL D. Brain cancer mortality among French farmers: the vineyard pesticide hypothesis. *Arch Environ Health* 1998, **53** : 65-70

VRIJHEID M, CARDIS E, ARMSTRONG BK, AUVINEN A, BERG G, et coll. Validation of short term recall of mobile phone use for the Interphone study. *Occup Environ Med* 2006, **63** : 237-243

WALKER DL, PADGETT BL, ZURHEIN GM, ALBERT AE, MARSH RF. Human papovavirus (JC): induction of brain tumors in hamsters. *Science* 1973, **181** : 674-676

WENDER M, PRUCHNIK-GRABOWSKA D, KOWAL P, TOKARZ E. On the fine structure of the distribution of primary nervous system neoplasms in western Poland. *Neuroepidemiology* 1985, **4** : 39-47

WONG O, RAABE G. critical review of cancer epidemiology in the petroleum industry, with a meta-analysis of a combined database of more than 350,000 workers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000, **32** : 78-98

WRENSCH M, WEINBERG A, WIENCKE J, MASTERS H, MIIKE R, et coll. Does prior infection with varicella-zoster virus influence risk of adult glioma? *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 594-597

WRENSCH M, YOST M, MIIKE R, LEE G, TOUCHSTONE J. Adult glioma in relation to residential power frequency electromagnetic field exposures in the San Francisco Bay area. *Epidemiology* 1999, **10** : 523-527

WRENSCH M, WEINBERG A, WIENCKE J, MIIKE R, BARGER G, KELSEY K. Prevalence of antibodies to four herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol* 2001, **154** : 161-165

WRENSCH M, WEINBERG A, WIENCKE J, MIIKE R, WIEMELS J, et coll. History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 929-938

YONEHARA S, BRENNER AV, KISHIKAWA M, INSKIP PD, PRESTON DL, et coll. Clinical and epidemiologic characteristics of first primary tumors of the central nervous system and related organs among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1958-1995. *Cancer* 2004, **101** : 1644-1654

ZHENG T, CANTOR KP, ZHANG Y, KEIM S, LYNCH CF. Occupational risk factors for brain cancer: a population-based case-control study in Iowa. *J Occup Environ Med* 2001a, **43** : 317-324

ZHENG T, CANTOR K, ZHANG Y, CHIU B, LYNCH C. Risk of brain glioma not associated with cigarette smoking or use of other tobacco products in Iowa. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001b, **10** : 413-414

25

Facteurs de risque chez l'enfant

Les tumeurs cérébrales de l'enfant constituent un ensemble très hétérogène de tumeurs. Toutefois, il est encore difficile de préciser dans quelle mesure des entités différentes relèvent également de facteurs de risque spécifiques.

Les seuls facteurs de risque clairement établis sont les expositions aux radiations ionisantes à forte dose et plusieurs syndromes génétiques, essentiellement les phacomatoses (neurofibromatose de von Recklinghausen et la sclérose tubéreuse de Bourneville) et le syndrome de Li-Fraumeni. Les autres pistes étiologiques mettent principalement en cause les dérivés N-nitrosés, les expositions aux pesticides et des virus.

Exposition externe aux rayonnements ionisants

L'exposition externe aux rayonnements ionisants est un facteur de risque reconnu de tumeurs cérébrales. La littérature épidémiologique indique que pour une même dose, le risque de cancer du cerveau est plus important si l'exposition est reçue durant l'enfance qu'à l'âge adulte (Unscear, 2000).

En revanche, il existe peu de résultats spécifiquement pour les cancers survenant durant l'enfance. On peut néanmoins citer l'*Oxford Survey of Chidhood Cancer*, qui s'est intéressée au risque de cancer chez les enfants dont la mère avait été soumise à des examens radiologiques durant la grossesse. Cette étude a montré un excès de cancers du cerveau de l'ordre de 40 % chez les enfants ayant reçu une exposition *in utero* à partir de 10 milliGrays (Doll et Wakeford, 1997).

Exposition aux rayonnements non ionisants : champs électriques et magnétiques

Le risque de tumeur cérébrale de l'enfant ne paraît pas associé aux champs magnétiques à extrêmement basse fréquence (CEM-EBF) (Kheifets et coll., 1999 ; Ahlbom et coll., 2001), contrairement à ce qui est observé pour les

leucémies de l'enfant. L'association a été explorée par plus d'une dizaine d'études fondées sur la mesure des CEM-EBF au domicile de cas et de témoins, ou sur des estimations des champs générés par les lignes à haute tension. La littérature sur les radiofréquences, en revanche, est encore quasiment inexistante (Ahlbom et coll., 2004).

Facteurs de risque infectieux

L'hypothèse d'une origine infectieuse est beaucoup moins étayée dans les tumeurs cérébrales de l'enfant que dans les hémopathies malignes. Elle est cependant évoquée et, comme chez l'adulte, ce sont principalement les polyomavirus qui sont mis en cause.

Polyomavirus SV40

Une étude américaine portant sur 54 000 enfants montre que les enfants dont la mère a été vaccinée contre le virus de la poliomyélite pendant la grossesse, avant 1963, ont une incidence augmentée de tumeurs neurologiques (RR = 2,6 ; [1,0-6,7]) et d'hémopathies (RR = 2,8 ; [1,2-6,4]), par rapport à ceux dont la mère a été vaccinée après 1963, ou n'a pas été vaccinée. Cependant, le taux de séroconversion (8 % chez les mères des cas, 3 % chez les mères des témoins) très faible, remet en question le rôle de SV40 comme facteur causal (Engels et coll., 2004). Toutefois, la puissance de l'étude était insuffisante pour étudier spécifiquement les tumeurs du système nerveux central (SNC), et le taux de séroconversion des mères était très faible, ne permettant pas d'expliquer l'augmentation d'incidence par une transmission maternelle de SV40.

Autres facteurs infectieux

Il existe peu d'études sur le rôle éventuel d'autres facteurs infectieux. Deux études ont mis en évidence une association positive entre des antécédents d'infections maternelles virales pendant la grossesse (herpès, rubéole, oreillons, varicelle, grippe) et les tumeurs cérébrales de l'enfant (Linos et coll., 1998 ; Fear et coll., 2001). Dans le comté du Cumbria, une étude écologique a mis en évidence une augmentation du risque de tumeur cérébrale ou spinale chez les enfants dont les districts de résidence ont été les plus exposés à la rougeole et à la grippe pendant leur période périnatale (Dickinson et coll., 2002). Ce résultat n'a pas été répliqué dans une autre région britannique (Nyari et coll., 2003).

Les études recherchant une agrégation spatiotemporelle des cas sont peu nombreuses et contradictoires (Hjalmars et coll., 1999 ; McNally et coll., 2002 et 2004).

Exposition aux pesticides

Le lien entre tumeurs cérébrales de l'enfant et exposition aux pesticides a été retrouvé à plusieurs reprises mais la littérature conserve des incohérences (Daniels et coll., 1997 ; Zahm et Ward, 1998 ; Infante-Rivard et Weichenthal, 2007). Une étude chez l'enfant a analysé deux polymorphismes du gène paraoxonase (PON1 C108T et Q192R) impliqué dans la détoxification des insecticides/pesticides organophosphorés. Cette étude (Searles Nielsen et coll., 2005), porte sur 66 cas et 137 témoins recrutés dans la région de Seattle. Une augmentation du risque de cancer du cerveau est suggérée chez les enfants exposés à des pesticides domestiques durant la grossesse ou l'enfance et porteurs de l'allèle variant C108T (OR = 2,6) ; ce résultat ne repose cependant que sur 3 cas homozygotes pour l'allèle fréquent dans la catégorie de référence.

Expositions professionnelles parentales

Les données les plus nombreuses concernent l'exposition professionnelle paternelle en période prénatale (Fabia et coll., 1974 ; Hemminki et coll., 1981 ; Gold et coll., 1982 ; Wilkins et Koutras, 1988 ; Wilkins et Sinks, 1990 ; Kuitjen et coll., 1992 ; Kristensen et coll., 1996 ; Cordier et coll., 2001 ; McKinney et coll., 2003 ; Rodvall et coll., 2003 ; van Winjgarden et coll., 2003 ; Flower et coll., 2004). Dans la plupart d'entre elles, une association positive a été retrouvée mais cette association n'était significative que dans l'étude cas-témoins internationale SEARCH (*Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans*) de 1 218 cas et 2 223 témoins (Cordier et coll., 2001) et dans une étude de cohorte norvégienne de 334 135 enfants nés de parents agriculteurs (Kristensen et coll., 1996). Les 4 études qui ont isolé la période préconceptionnelle ont estimé des risques relatifs de 1,3 à 2,7 (Wilkins et Sinks, 1990 ; Kuitjen et coll., 1992 ; Heacock et coll., 2000 ; Feychting et coll., 2001), et l'association est significative dans une cohorte de 235 635 naissances suédoises (Feychting et coll., 2001). Trois études ont montré des *odds ratio* élevés associés au fait de résider dans une ferme au cours de l'enfance (Bunin et coll., 1994 ; Cordier et coll., 1994 ; Holly et coll., 1998). L'association était limitée aux PNET dans les 2 études qui séparaient astrocytomes et PNET (Bunin et coll., 1994 ; Holly et coll., 1998). Certaines de ces études ont retrouvé une association

avec l'exposition à certains animaux d'élevage (Kristensen et coll., 1996 ; Efird et coll., 2003).

Exposition domestique

La plupart des études réalisées jusqu'à présent sont plutôt en faveur d'une association entre tumeur cérébrale de l'enfant et exposition domestique de la mère aux pesticides pendant la grossesse (Davis et coll., 1993 ; Bunin et coll., 1994 ; McCredie et coll., 1994 ; Pogoda et Preston-Martin, 1997 ; Schuz et coll., 2001). Toutefois, le plus souvent, ces associations ne sont pas statistiquement significatives.

Alimentation maternelle

Plusieurs dérivés N-nitrosés, notamment les nitroso-urées, passent la barrière placentaire. L'exposition *in utero* aux nitroso-urées est capable d'induire des tumeurs cérébrales en expérimentation animale. Ces composés peuvent être produits chez la mère par métabolisme des nitrosamines apportées par l'alimentation. Les salaisons, les viandes et poissons fumés en sont la principale source alimentaire.

Trois études réalisées aux États-Unis ont mis en évidence un lien entre la survenue de tumeur cérébrale chez l'enfant et une alimentation maternelle riche en salaisons, en faveur d'un rôle de l'exposition aux composés N-nitrosés dans ces tumeurs. Cette association n'a pas été retrouvée dans une étude française.

Les vitamines C et E ont un effet inhibiteur sur la nitrosation des nitrites alimentaires. Une association négative entre la prise de vitamine C par la mère pendant la grossesse et les tumeurs cérébrales de l'enfant a été observée dans un petit nombre d'études (Cordier et coll., 1994 ; Preston-Martin et coll., 1998).

Tabac passif

Le rôle de la consommation maternelle de tabac pendant et après la grossesse a été largement exploré dans les tumeurs cérébrales de l'enfant, sans que l'on ait pu démontrer d'association (Sasco et Vainio, 1999 ; Filippini et coll., 2002 ; Huncharek et coll., 2002 ; Pang et coll., 2003 ; Plichart et coll., 2008). Une seule étude a mis en évidence une association entre le tabagisme de la mère pendant la grossesse et le risque d'épendymome (Schüz et coll.,

2001). Des études retrouvent une association entre tumeur cérébrale et consommation paternelle préconceptionnelle de tabac (Ji et coll., 1997 ; Plichart et coll., 2008).

Autres expositions environnementales

Les expositions aux hydrocarbures ont également d'autres sources que la fumée de tabac. Les expositions les plus largement et anciennement étudiées sont les expositions professionnelles parentales, mais le développement des systèmes d'information géographique devrait multiplier les études des expositions dues au trafic routier, encore débutantes.

Expositions professionnelles parentales aux hydrocarbures, produits pétroliers, solvants organiques

Les expositions professionnelles parentales ont été beaucoup explorées autour des années 1980. Aucune étude n'a rapporté de lien avec l'exposition maternelle professionnelle à des nitrosamines, ou avec l'emploi dans l'industrie du caoutchouc. Une association avec une exposition chimique quelconque de la mère n'a été que rarement rapportée avant la grossesse (McKean Cowdin et coll., 1998) ou pendant la grossesse (Peters et coll., 1981 ; Howe et coll., 1989 ; Wilkins et Sinks, 1990).

L'exposition préconceptionnelle du père aux hydrocarbures a également été inconstamment retrouvée (Colt et Blair, 1998). L'étude SEARCH a mis en évidence une association avec l'exposition paternelle préconceptionnelle aux hydrocarbures polycycliques aromatiques uniquement pour les tumeurs astrogliales (Cordier et coll., 2004).

Trafic et pollution de l'air

L'influence du trafic automobile sur le risque de tumeur cérébrale est encore très peu étudié et les données sont inconsistantes (Savitz et Feingold, 1989 ; Feychting et coll., 1998 ; Raaschou-Nielsen et coll., 2001 ; Reynolds et coll., 2004).

En conclusion, le rôle de l'environnement dans les tumeurs cérébrales de l'enfant est encore très mal connu. Cela tient en partie à la difficulté de caractériser les expositions environnementales de l'enfant, notamment aux pesticides et aux hydrocarbures, à l'imprécision de la définition de la maladie, qui agrège des catégories de tumeurs très différentes, et à la taille souvent insuffisante des études. Les études en cours bénéficient d'améliorations méthodologiques dans ces trois directions.

Bibliographie

AHLBOM IC, CARDIS E, GREEN A, LINET M, SAVITZ D, et coll. Review of the epidemiologic literature on EMF and health. *Environ Health Perspect* 2001, **109** (suppl 6) : 911-933

AHLBOM A, GREEN A, KHEIFETS L, SAVITZ D, SWERDLOW A. Epidemiology of health effects of radiofrequency exposure *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 1741-54

BERGSAGEL DJ, FINEGOLD MJ, BUTEL JS, KUPSKY WJ, GARCEA RL. DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumors of childhood. *N Engl J Med* 1992, **326** : 988-993

BOLDORINI R, PAGANI E, CAR PG, OMODEO-ZORINI E, BORGHI E, et coll. Molecular characterisation of JC virus strains detected in human brain tumours. *Pathology* 2003, **35** : 248-253

BRENNER AV, LINET MS, SELKER RG, SHAPIRO WR, BLACK PM, et coll. Polio vaccination and risk of brain tumors in adults: no apparent association. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, **12** : 177-178

BROOKS DR, MUCCI LA, HATCH EE, CNATTINGIUS S. Maternal smoking during pregnancy and risk of brain tumors in the offspring. A prospective study of 1,4 million Swedish births. *Cancer Causes Control* 2004, **15** : 997-1005

BUNIN GR, KUIJTEN RR, BUCKLEY JD, RORKE LB, MEADOWS AT. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *N Engl J Med* 1993, **329** : 536-541

BUNIN GR, BUCKLEY JD, BOESEL CP, RORKE LB, MEADOWS AT. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994, **3** : 197-204

BUTEL JS, LEDNICKY JA. Cell and molecular biology of simian virus 40: implications for human infections and disease. *JNCI* 1999, **91** : 119-134

CALDARELLI-STEFANO R, BOLDORINI R, MONGA G, MERAVIGLIA E, ZORINI EO, FERRANTE P. JC virus in human glial-derived tumors. *Hum Pathol* 2000, **31** : 394-395

COBBS CS, HARKINS L, SAMANTA M, GILLESPIE GY, BHARARA S, KING PH, et coll. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. *Cancer Res* 2002, **62** : 3347-3350

COLT JS, BLAIR A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998, **106** (suppl 3) : 909-925

CORDIER S, IGLESIAS MJ, LE GOASTER C, GUYOT MM, MANDEREAU L, HEMON D. Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France. *Int J Cancer* 1994, **59** : 776-82

CORDIER S, MANDEREAU L, PRESTON-MARTIN S, LITTLE J, LUBIN F, et coll. Parental occupations and childhood brain tumors: results of an international case-control study. *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 865-874

CORDIER S, MONFORT C, FILIPPINI G, PRESTON-MARTIN S, LUBIN F, et coll. Parental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of childhood brain tumors: The SEARCH International Childhood Brain Tumor Study. *Am J Epidemiol* 2004, **159** : 1109-1116

DANIELS JL, OLSHAN AF, SAVITZ DA, ROSS JA, DAVIES SM. Pesticides and childhood cancers Childhood cancer etiology: recent reports. *Environ Health Perspect* 1997, **105** : 1068-1077

DAVIS JR, BROWNSON RC, GARCIA R, BENTZ BJ, TURNER A. Family pesticide use and childhood brain cancer. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993, **24** : 87-92

DE MATTEI M, MARTINI F, CORALLINI A, GEROSA M, SCOTLANDI K, et coll. High incidence of BK virus large-T-antigen-coding sequences in normal human tissues and tumors of different histotypes. *Int J Cancer* 1995, **61** : 756-760

DICKINSON HO, NYARI TA, PARKER L. Childhood solid tumours in relation to infections in the community in Cumbria during pregnancy and around the time of birth. *Br J Cancer* 2002, **87** : 746-750

DIETRICH M, BLOCK G, POGODA JM, BUFFLER P, HECHT S, PRESTON-MARTIN S. A review: dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control* 2005, **16** : 619-635

DOLL R, WAKEFORD R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997, **70** : 130-139

EFIRD JT, HOLLY EA, PRESTON-MARTIN S, MUELLER BA, LUBIN F, et coll. Farm-related exposures and childhood brain tumours in seven countries: results from the SEARCH International Brain Tumour Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003, **17** : 201-211

ENGELS EA, SARKAR C, DANIEL RW, GRAVITT PE, VERMA K, et coll. Absence of simian virus 40 in human brain tumors from northern India. *Int J Cancer* 2002, **101** : 348-352

ENGELS EA, CHEN J, VISCIDI RP, SHAH KV, DANIEL RW, et coll. Poliovirus vaccination during pregnancy, maternal seroconversion to simian virus 40, and risk of childhood cancer. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 306-316

FABIA J, THUY TD. Occupation of father at time of birth of children dying of malignant diseases. *Br J Prev Soc Med* 1974, **28** : 98-100

FEAR NT, ROMAN E, ANSELL P, BULL D. Malignant neoplasms of the brain during childhood: the role of prenatal and neonatal factors (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 443-449

FEYCHTING M, SVENSSON D, AHLBOM A. Exposure to motor vehicle exhaust and childhood cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 8-11

FEYCHTING M, PLATO N, NISE G, AHLBOM A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 2001, **109** : 193-196

FILIPPINI G, MAISONNEUVE P, MCCREDIE M, PERIS-BONET R, MODAN B, et coll. Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco smoke:

the SEARCH international case-control study. Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans. *Int J Cancer* 2002, **100** : 206-213

FLOWER KB, HOPPIN JA, LYNCH CF, BLAIR A, KNOTT C, et coll. Cancer risk and parental pesticide application in children of agricultural health study participants. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 631-635

GIRARDI AJ, SWEET BH, HILLEMAN MR. Factors influencing tumor induction in hamsters by vacuolating virus, SV. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963, **112** : 662-667

GOLD EB, DIENER MD, SZKLO M. Parental occupations and cancer in children--a case-control study and review of the methodologic issues. *J Occup Med* 1982, **24** : 578-584

HEACOCK H, HERTZMAN C, DEMERS PA, GALLAGHER R, HOGG RS, et coll. Childhood cancer in the offspring of male sawmill workers occupationally exposed to chlorophenate fungicides. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 499-503

HEMMINKI K, SALONIEMI I, SALONEN T, PARTANEN T, VAINIO H. Childhood cancer and parental occupation in Finland. *J Epidemiol Community Health* 1981, **35** : 11-15

HJALMARS U, KULLDORFF M, WAHLQVIST Y, LANNERING B. Increased incidence rates but no space-time clustering of childhood astrocytoma in Sweden, 1973-1992: a population-based study of pediatric brain tumors. *Cancer* 1999, **85** : 2077-2090

HOLLY EA, BRACCI PM, MUELLER BA, PRESTON-MARTIN S. Farm and animal exposures and pediatric brain tumors: results from the United States West Coast Childhood Brain Tumor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, **7** : 797-802

HOUBEN MP, COEBERGH JW, BIRCH JM, TIJSSEN CC, VAN DUIJN CM, MCNALLY RJ. Space-time clustering patterns of gliomas in The Netherlands suggest an infectious aetiology. *Eur J Cancer* 2005, **41** : 2917-2923

HOWE GR, BURCH JD, CHIARELLI AM, RISCH HA, CHOI BC. An exploratory case-control study of brain tumors in children. *Cancer Res* 1989, **49** : 4349-4352

HUNCHAREK M, KUPELNICK B, KLASSEN H. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. *J Neurooncol* 2002, **57** : 51-57

INFANTE-RIVARD C, WEICHENTHAL S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007, **10** : 81-99

JI BT, SHU XO, LINET MS, ZHENG W, WACHOLDER S, et coll. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J Natl Cancer Inst* 1997, **89** : 238-244

KHEIFETS LI, SUSSMAN SS, PRESTON-MARTIN S. Childhood brain tumors and residential electromagnetic fields (EMF). *Rev Environ Contam Toxicol* 1999, **159** : 111-129

KOUHATA T, FUKUYAMA K, HAGIHARA N, TABUCHI K. Detection of simian virus 40 DNA sequence in human primary glioblastomas multiforme. *J Neurosurg* 2001, **95** : 96-101

KRISTENSEN P, ANDERSEN A, IRGENS LM, BYE AS, SUNDHEIM L. Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment. *Int J Cancer* 1996, **65** : 39-50

KUIJTEN RR, BUNIN GR, NASS CC, MEADOWS AT. Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Res* 1990, **50** : 2608-2612

KUIJTEN RR, BUNIN GR, NASS CC, MEADOWS AT. Parental occupation and childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Res* 1992, **52** : 782-786

LAU SK, CHEN YY, CHEN WG, DIAMOND DJ, MAMELAK AN, et coll. Lack of association of cytomegalovirus with human brain tumors. *Mod Pathol* 2005, **18** : 838-843

LINOS A, KARDARA M, KOSMIDIS H, KATRIOU D, HATZIS C, et coll. Reported influenza in pregnancy and childhood tumour. *Eur J Epidemiol* 1998, **14** : 471-475

MARTINI F, DE MATTEI M, IACCHERI L, LAZZARIN L, BARBANTI-BRODANO G, et coll. Human brain tumors and simian virus 40. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87** : 1331

MCCREDIE M, MAISONNEUVE P, BOYLE P. Antenatal risk factors for malignant brain tumours in New South Wales children. *Int J Cancer* 1994, **56** : 6-10

MCKEAN-COWDIN R, PRESTON-MARTIN S, POGODA JM, HOLLY EA, MUELLER BA, DAVIS RL. Parental occupation and childhood brain tumors: astroglial and primitive neuroectodermal tumors. *J Occup Environ Med* 1998, **40** : 332-40

MCKINNEY PA, FEAR NT, STOCKTON D. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Environ Med* 2003, **60** : 901-909

MCNALLY RJ, CAIRNS DP, EDEN OB, ALEXANDER FE, TAYLOR GM, et coll. An infectious aetiology for childhood brain tumours? Evidence from space-time clustering and seasonality analyses. *Br J Cancer* 2002, **86** : 1070-1077

MCNALLY RJ, ALSTON RD, EDEN TO, KELSEY AM, BIRCH JM. Further clues concerning the aetiology of childhood central nervous system tumours. *Eur J Cancer* 2004, **40** : 2766-2772

NYARI TA, DICKINSON HO, HAMMAL DM, PARKER L. Childhood solid tumours in relation to population mixing around the time of birth. *Br J Cancer* 2003, **88** : 1370-1374

OLIN P, GIESECKE J. Potential exposure to SV40 in polio vaccines used in Sweden during 1957: no impact on cancer incidence rates 1960 to 1993. *Dev Biol Stand* 1998, **94** : 227-233

PANG D, MCNALLY R, BIRCH JM. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer* 2003, **88** : 373-381

PETERS FM, PRESTON-MARTIN S, YU MC. Brain tumors in children and occupational exposure of parents. *Science* 1981, **213** : 235-237

PLICHART M, MENEGAUX F, LACOUR B, HARTMANN O, FRAPPAZ D, et coll. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy and

childhood malignant central nervous system tumours: the ESCALE study (SFCE*). *Eur J Cancer Prev* 2008, **17** : 376-383

POGODA JM, PRESTON-MARTIN S. Household pesticides and risk of pediatric brain tumors. *Environ Health Perspect* 1997, **105** : 1214-1220

PRESTON-MARTIN S, YU MC, BENTON B, HENDERSON BE. N-Nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study. *Cancer Res* 1982, **42** : 5240-5245

PRESTON-MARTIN S, POGODA JM, MUELLER BA, LUBIN F, HOLLY EA, et coll. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer Suppl* 1998, **11** : 17-22

RAASCHOU-NIELSEN O, HERTEL O, THOMSEN BL, OLSEN JH. Air pollution from traffic at the residence of children with cancer. *Am J Epidemiol* 2001, **153** : 433-443

REUTHER FJ, LOHLER J, HERMS J, HUGO HH, SCHINDLER C, et coll. Low incidence of SV40-like sequences in ependymal tumours. *J Pathol* 2001, **195** : 580-585

REYNOLDS P, VON BEHREN J, GUNIER RB, GOLDBERG DE, HERTZ A. Residential exposure to traffic in California and childhood cancer. *Epidemiology* 2004, **15** : 6-12

RODVALL Y, DICH J, WIKLUND K. Cancer risk in offspring of male pesticide applicators in agriculture in Sweden. *Occup Environ Med* 2003, **60** : 798-801

SAENZ-ROBLES MT, SULLIVAN CS, PIPAS JM. Transforming functions of Simian Virus 40. *Oncogene* 2001, **20** : 7899-78907

SASCO AJ, VAINIO H. From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer: a possible link and the need for action. *Hum Exp Toxicol* 1999, **18** : 192-201

SAVITZ DA, FEINGOLD L. Association of childhood cancer with residential traffic density. *Scand J Work Environ Health* 1989, **15** : 360-363

SCHUZ J, KALETSCH U, KAATSCH P, MEINERT R, MICHAELIS J. Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol* 2001, **36** : 274-282

SEARLES NIELSEN S, MUELLER BA, DE ROOS AJ, VIERNES HM, FARIN FM, CHECKOWAY H. Risk of brain tumors in children and susceptibility to organophosphorus insecticides: the potential tole of paraoxonase (PON1). *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 909-913

STRICKLER HD, ROSENBERG PS, DEVESA SS, HERTEL J, FRAUMENI JFJR, GOEDERT JJ. Contamination of poliovirus vaccines with simian virus 40 (1955-1963) and subsequent cancer rates. *Jama* 1998, **279** : 292-295

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation - Volume II, Effects. New York, United Nations, 2000

VAN WIJNGAARDEN E, STEWART PA, OLSHAN AF, SAVITZ DA, BUNIN GR. Parental occupational exposure to pesticides and childhood brain cancer. *Am J Epidemiol* 2003, **157** : 989-997

WALKER DL, PADGETT BL, ZURHEIN GM, ALBERT AE, MARSH RF. Human papovavirus (JC): induction of brain tumors in hamsters. *Science* 1973, **181** : 674-676

WILKINS JR, KOUTRAS RA. Paternal occupation and brain cancer in offspring: a mortality-based case-control study. *Am J Ind Med* 1988, **14** : 299-318

WILKINS JR, SINKS T. Parental occupation and intracranial neoplasms of childhood: results of a case-control interview study. *Am J Epidemiol* 1990, **132** : 275-292

WRENSCH M, WEINBERG A, WIENCKE J, MASTERS H, MIIKE R, et coll. Does prior infection with varicella-zoster virus influence risk of adult glioma? *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 594-597

WRENSCH M, WEINBERG A, WIENCKE J, MIIKE R, BARGER G, KELSEY K. Prevalence of antibodies to four herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol* 2001, **154** : 161-165

WRENSCH M, WEINBERG A, WIENCKE J, MIIKE R, SISON J, et coll. History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 929-938

ZAHM SH, WARD MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998, **106** (suppl 3) : 893-908

Principaux constats et propositions

Les tumeurs cérébrales rassemblent plusieurs types de cancers. On distingue les tumeurs neuroépithéliales dont les gliomes constituent la majeure partie, les tumeurs méningées (méningiomes) rencontrées souvent chez la femme entre 30 et 50 ans, les tumeurs des nerfs périphériques (neurinomes) et les tumeurs des cellules germinales qui sont rares en Occident et plus fréquentes au Japon. La répartition en termes de fréquence de ces différents types de tumeurs est différente chez l'enfant et chez l'adulte.

Données de surveillance incomplètes en France

En Europe, les taux d'incidence annuels chez l'adulte varient dans leur grande majorité entre 5 et 7 pour 100 000. Les taux relevés en France se situent dans la moyenne européenne. Le risque de tumeur paraît plus marqué pour les cohortes nées récemment que pour les plus anciennes. Cependant, il faut souligner les faiblesses de ces données, en particulier leurs variations de qualité d'un registre à l'autre et au cours du temps.

La surveillance actuelle de l'incidence des tumeurs de l'adulte n'est exercée en France que par un nombre restreint de registres de cancers. Les registres généraux ne permettent pas de générer des données pour les différents types histologiques, et les méningiomes ne sont pas systématiquement enregistrés. Des données plus précises sont produites par des registres spécialisés (registre des tumeurs du système nerveux central de Gironde), mais ceux-ci ne disposent pas à ce jour d'un recul suffisant pour donner une image de l'évolution sur plusieurs années. Chez l'enfant, le registre national des tumeurs solides de l'enfant n'existe que depuis 2000. Les registres régionaux de cancers pédiatriques se sont développés au cours des années 1980 et ont couvert environ 30 % du territoire sur 1990-1999. Le recul est donc, là aussi, limité.

Les données d'incidence sont pourtant de grande importance pour générer des hypothèses étiologiques. Il semble donc nécessaire de favoriser les efforts de recueil exhaustif de ces tumeurs par les registres généraux, avec une information la plus précise possible sur les caractéristiques des patients et la typologie des tumeurs. Par ailleurs, les données de mortalité sont d'exploitation difficile : le type histologique n'est pas disponible, et un certain nombre de localisations tumorales secondaires sont amalgamées aux tumeurs primitives.

Des arguments en faveurs de facteurs environnementaux

L'épidémiologie descriptive apporte des arguments en faveur de facteurs environnementaux des tumeurs cérébrales :
• des variations géographiques sont observées entre pays, mais parfois également entre zones d'un même pays. Par exemple, certaines études écologiques ont mis en lien la fréquence de ces tumeurs avec la fréquence des activités agricoles ;
• des différences sont observées entre hommes et femmes, en fonction du type histologique. Ainsi les gliomes sont plus fréquents chez les hommes, et les méningiomes plus fréquents chez les femmes. Ces différences pourraient s'expliquer par des différences d'exposition à des facteurs environnementaux ou professionnels en fonction du sexe.

La littérature fait état d'observations convergentes sur un certain nombre de facteurs. Chez l'adulte, les principaux facteurs environnementaux discutés sont les radiations non ionisantes, les pesticides, les métaux lourds, les composés nitrosés, les infections, le tabagisme et divers autres facteurs professionnels. Pesticides, composés nitrosés, facteurs infectieux et tabagisme sont également mis en cause chez l'enfant. Ils constituent des pistes de recherche solides.

Pour d'autres facteurs comme les rayonnements ionisants, l'existence d'un risque associé à des expositions à forts débits est reconnue, mais des questions persistent quant aux risques potentiels associés à des expositions chroniques réparties sur l'ensemble de la vie professionnelle.

De façon générale, la recherche sur les facteurs de risque des tumeurs du SNC rencontre beaucoup de difficultés méthodologiques. Avant tout, le regroupement, dans la plupart des études publiées, d'entités vraisemblablement d'étiologie différente, constitue un problème majeur pour ces tumeurs. Par ailleurs, certaines expositions, comme les radiofréquences, ont été introduites relativement récemment et il faudra plusieurs années de recul pour tirer des informations des travaux actuellement en cours. Enfin, les expositions professionnelles comme celles de l'environnement général restent très difficiles à quantifier. C'est notamment le cas des expositions aux pesticides. Ainsi, on ne dispose que de très peu d'éléments pour argumenter des relations dose-effet car un grand nombre d'études apprécie l'exposition de manière grossière (simples intitulés de profession, ou exposition présente/absente). Des progrès pour catégoriser plus finement les expositions apparaissent absolument nécessaires.

Il n'est donc pas possible aujourd'hui de conclure définitivement sur le rôle des facteurs environnementaux dans la survenue des tumeurs cérébrales. La recherche épidémiologique à visée étiologique doit donc se poursuivre, conjuguée à un effort soutenu sur la catégorisation des tumeurs et sur l'identification et la quantification des expositions environnementales.

VI

Cancer du sein

26

Classification histologique et pathologie moléculaire

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en France mais il demeure encore une maladie mal connue. Afin d'appliquer le traitement le mieux adapté à chaque patiente, en fonction du type et de la gravité de sa maladie, il est nécessaire d'aborder le cancer du sein dans sa complexité. Pour atteindre ce but, de nombreuses questions restent à résoudre : quelles sont les différentes classes de cancers du sein ? Quels sont les gènes altérés à l'origine de l'oncogenèse mammaire ? Quelles sont les cellules touchées par ces altérations ? Des éléments de réponse à ces différentes questions existent dans les données actuelles de la littérature, et nous en présentons ici les principaux points, à côté des données histologiques classiques.

Classifications anatomopathologiques classiques

Classiquement on distingue les cancers *in situ* et les cancers infiltrants.

Cancers *in situ*

Les lésions correspondent à une prolifération de cellules malignes sans rupture de la membrane basale, donc ne comportant pas de risque théorique d'envahissement ganglionnaire.

Carcinomes canalaires in situ

Ce sont les plus fréquents, représentant 15 à 20 % des cancers du sein. La prolifération intéresse les canaux de petit, moyen et grand calibre. Plusieurs types architecturaux sont décrits et la classification actuelle reconnue d'après la conférence de consensus européenne de 1997 se fonde à la fois sur le grade cytologique, et la présence ou non de nécrose. La limite est floue entre carcinome *in situ* et lésions dites prénéoplasiques, les hyperplasies atypiques. Tavassoli (2005) unifie l'ensemble des néoplasies canalaires ou *ductal intraepithelial neoplasia* (DIN) et lobulaires ou *lobular intraepithelial neoplasia* (LIN) sous le terme de *mammary intraepithelial neoplasia* (MIN). L'auteur propose de

faire rentrer les carcinomes *in situ* dans le même cadre nosologique de DIN 1c. La présence d'une microinfiltration (définie comme la présence d'un ou plusieurs foyers infiltrant de 1 mm ou moins), doit être précisée ; elle est d'autant plus fréquente que le grade est élevé, et s'associe à un risque théorique d'envahissement ganglionnaire.

Les facteurs qui gèrent le caractère infiltrant ne sont pas encore connus précisément mais des études par microdissection et puces à ADN sont en train d'émerger, et vont proposer un panel d'expression différentielle de gènes entre carcinome *in situ* associé ou non au caractère infiltrant, qui aideront sûrement à mieux comprendre le phénomène.

Carcinomes lobulaires in situ

Ils sont rares (environ 0,5 % des carcinomes mammaires) et sont actuellement plutôt considérés comme des marqueurs de risque de développer un cancer infiltrant (risque de 8 par rapport à la population normale) qu'il soit homo- ou controlatéral. La fréquence de survenue d'un cancer infiltrant est estimée entre 20 et 30 %, mais cette survenue est tardive dans les 10 à 25 ans suivant le diagnostic. Le cancer infiltrant qui se développe est à part égale lobulaire ou canalaire.

Cependant, des données moléculaires concernant le gène de la E-cadhérine révèle que des anomalies y sont retrouvées de façon précoce, dans ces stades *in situ*, et à un stade tardif lorsqu'il s'agit d'un carcinome lobulaire infiltrant, ce qui est relativement spécifique du caractère lobulaire. Les mécanismes d'inactivation dans les cancers lobulaires peuvent être multiples (hyperméthylation, mutations somatiques, modifications post-traductionnelles…), mais il ne semble pas en tous cas que des mutations germinales soient en cause, en d'autres termes la E-cadhérine ne fonctionne pas comme un gène de susceptibilité au cancer lobulaire.

Carcinomes infiltrants

Dans ce cadre, la prolifération tumorale dépasse la membrane basale et envahit le conjonctif palléal. L'origine du cancer est l'unité terminale ductulo-lobulaire. Plusieurs types histologiques sont décrits même si la grande majorité des cancers sont de type canalaire.

Le carcinome canalaire infiltrant représente plus de 70 % des carcinomes infiltrants. Il reproduit l'architecture des acini mammaires.

Deux étapes essentielles de la progression, sortes d'« intermédiaire » entre carcinome *in situ* et infiltrant sont les carcinomes microinvasifs et canalaires infiltrants à prédominance endocanalaire (CCIPE). La première définition correspond d'après l'OMS à un cancer infiltrant développé à partir d'un carcinome canalaire *in situ* dont il ne grève pas le pronostic. La définition de la microinfiltration n'est pas toujours consensuelle selon les auteurs, mais la

définition TNM[21] se fonde sur une taille < 1 mm, sans définir exactement le nombre de foyers. La deuxième entité, individualisée en 1982, est caractérisée par une prolifération tumorale constituée au moins aux trois-quarts de cancers *in situ*. La composante canalaire extensive en périphérie est souvent source de récidives locales.

Le carcinome lobulaire infiltrant est plus rare, représentant de 5 à 15 % des cancers infiltrants. Il est constitué de petites cellules généralement régulières et peu mitotiques, comportant une inclusion de mucus dans le cytoplasme. Ces cellules sont non cohésives et se disposent souvent « en file indienne » respectant les structures pré-existantes et le pronostic de ces cancers longtemps donné comme meilleur rejoint finalement celui des ductaux infiltrants.

D'autres formes existent comme le carcinome médullaire qui représente environ 1 à 5 % des cancers du sein et dont la définition histologique répond aux 5 critères définis par Ridolfi et coll. (1977) : plus de 75 % de circonscription de la tumeur, architecture syncitiale dans plus de 75 % de la tumeur, stroma lymphoplasmocytaire modéré à marqué, atypies nucléaires modérées à marquées, absence de différenciation glandulaire. Il touche souvent des femmes d'âge plutôt jeune, inférieur à 50 ans et est souvent retrouvé chez les patientes ayant une mutation de *BRCA1*.

D'autres formes existent encore, dites de « bon pronostic » comme le carcinome tubuleux, composé essentiellement de petits tubes à une seule couche de cellules tumorales régulières ; le carcinome mucineux qui est une forme rare de la femme âgée, comportant de larges flaques de mucus extracellulaire, au sein desquelles flottent des îlots de cellules malignes ; le carcinome adénoïde cystique ou cylindrome comportant comme au niveau des glandes salivaires, une prolifération biphasique de petites cellules basaloïdes et un contingent de cellules épithéliales, l'ensemble s'agençant sur un mode cribriforme, tubulaire, trabéculaire ou massif ; le carcinome cribriforme infiltrant constitué en majorité de travées infiltrantes d'architecture cribriforme avec atypies légères à modérées.

Certaines formes sont connues pour leur mauvais pronostic comme le carcinome inflammatoire, défini sur des critères cliniques (sein rouge, chaud, aspect de peau d'orange, évolutivité rapide de la tumeur) et/ou pathologiques comme la présence d'emboles dans les lymphatiques du derme superficiel. Il correspond au stade T4d de la classification TNM. Le type histologique du carcinome n'est qu'un paramètre pronostique parmi d'autres

21. La classification TNM de l'*International Union Against Cancer* décrit la tumeur en fonction de 3 dimensions : sa taille (T), l'existence d'un envahissement ganglionnaire (N) et l'existence de métastases (M). Ces trois éléments complétés par un nombre indiquent l'étendue du cancer (niveau 0 à 4 pour T, 0 à 2 pour N et 0 à 1 pour le M).

dont la taille tumorale, le grade, le statut ganglionnaire… Une multitude de paramètres dont l'impact pronostique est variable a été diversement évalué selon les études (récepteurs hormonaux, surexpressions d'*ERBB2*[22], mutation de p53...). À côté de l'histologie classique, la compréhension de ce qu'est et comment se développe le sein est une aide pour mieux appréhender le cancer du sein. Une nouvelle taxonomie moléculaire en découle.

Structure de l'épithélium mammaire : une communauté cellulaire provenant de cellules souches

Pour comprendre l'oncogenèse mammaire et la classification actuelle des cancers du sein, il faut connaître l'histologie de l'épithélium mammaire normal. Ce dernier comprend deux types de cellules différenciées, les cellules luminales et les cellules myoépithéliales (figure 26.1). À cela il faut ajouter les cellules souches et les progéniteurs plus ou moins engagés sur une voie de différenciation. Les cellules luminales bordent la lumière des canaux et des lobules. Les cellules myoépithéliales entourent les cellules luminales et sont en contact avec la lame basale et le stroma environnant. Les cellules souches, plus rares, sont situées en position basale ou supra-basale, probablement au niveau de niches spécialisées.

Les cellules luminales expriment des marqueurs associés aux récepteurs hormonaux (récepteurs des œstrogènes et de la progestérone), certaines cytokératines (CK8, CK18) ainsi que des facteurs de transcription spécifiques comme *GATA3* et *FOXA1*. Les cellules myoépithéliales expriment d'autres cytokératines (CK14) et, à l'état très différencié, des marqueurs du muscle lisse (actine du muscle lisse).

L'orientation d'une cellule épithéliale mammaire vers le lignage luminal ou myoépithélial pourrait être sous le contrôle de gènes « maîtres ». *GATA3* pourrait être un de ces gènes « maîtres » pour le lignage luminal. Chez la souris, la perte de *GATA3* provoquée par une invalidation génique conditionnelle conduit à une expansion des cellules progénitrices luminales. *GATA3* pourrait jouer le rôle de régulateur important de la différenciation luminale en maintenant l'état quiescent des cellules progénitrices et l'état différencié des cellules luminales (Al Hajj et coll., 2003 ; Asselin-Labat et coll., 2006 et 2007 ; Kouros-Mehr et coll., 2006). Pour démontrer le caractère « maître » de *GATA3*, ce facteur a été exprimé dans des cellules souches et les résultats montrent qu'il induirait bien une différenciation

22. ERBB2 : récepteur membranaire à tyrosine kinase important pour la biologie de la cellule épithéliale mammaire. Le nombre de copies du gène *ERBB2* est augmenté (amplification) dans environ 25 % des cas de cancer du sein.

luminale. L'ensemble de ces données récentes suggère une implication de *GATA3* dans les cancers du sein. De fait, une expression élevée de *GATA3* est une signature des cancers luminaux peu envahissants (Bertucci et coll., 2000 ; Jenssen et coll., 2002). À l'inverse, il reste à prouver que la perte d'expression de *GATA3* donne des tumeurs peu différenciées et envahissantes et à déterminer le rôle exact joué par *GATA3* dans la progression des tumeurs du sein.

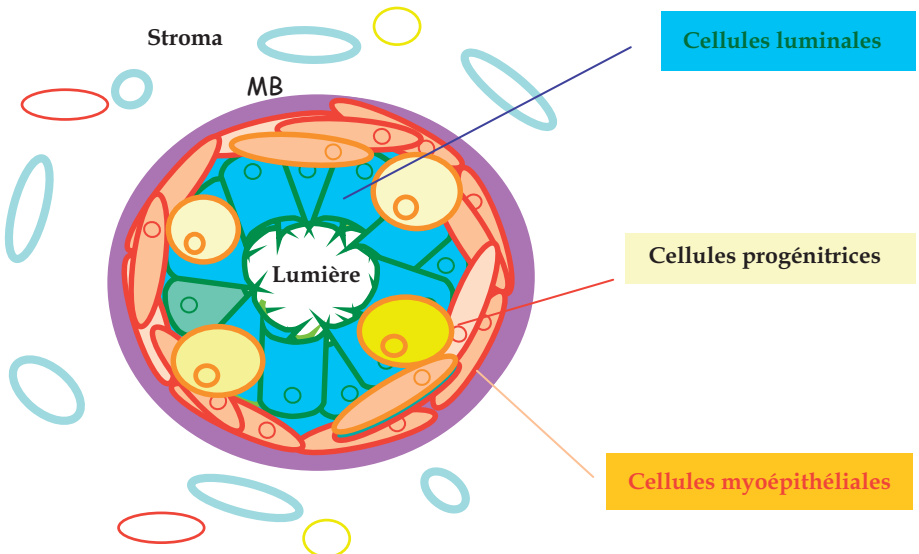


Figure 26.1 : Schéma d'une coupe transversale d'un canal de la glande mammaire

Cette coupe montre les différentes cellules épithéliales entourées de stroma. On distingue trois types de cellules : les cellules luminales, en contact avec la lumière, les cellules myoépithéliales, en contact avec la membrane basale (MB) et les cellules progénitrices (cellules souches et précurseurs immatures) en position basale ou supra-basale.

Proposition d'une classification pertinente

Jusqu'à la fin des années 1990, seules les données histologiques et cliniques permettaient de classer les différents types de cancer du sein. Plus récemment, l'utilisation de techniques génomiques à haut débit comme les puces à ADN a permis d'y ajouter une caractérisation moléculaire. Les premières études d'expression génique des cancers du sein ont montré au niveau moléculaire l'hétérogénéité de la maladie, déjà suspectée au vu des données cliniques et histologiques. Cinq sous-types majeurs exclusifs de cancers du sein ont été identifiés sur la base de l'expression transcriptionnelle d'environ 500 gènes (Sorlie et coll., 2003) : luminal A, luminal B, basal, *ERBB2* et normal.

Cette classification a ensuite été validée par plusieurs plateformes d'analyse transcriptionnelle, pour différentes populations de patientes et sur différentes formes anatomocliniques de la maladie. Elle permet de dégager des groupes de pronostic différent. Combinée à la classification histoclinique classique (Birnbaum et coll., 2004 ; Charafe-Jauffret et coll., 2005), elle représente une base nosologique, et confirmé l'intérêt de l'analyse transcriptionnelle.

Les sous-types luminaux A et basaux sont les plus affirmés et sont très différents l'un de l'autre (environ 20 % de gènes différentiellement exprimés). Le sous-type luminal A correspond à des cancers généralement de bas grade, exprimant des récepteurs hormonaux et d'évolution plutôt favorable. Leur traitement inclus de l'hormonothérapie dans la majorité des cas. Les gènes exprimés dans ces cancers sont associés au récepteur aux œstrogènes (Er) et à la différenciation luminale (*GATA3*). Les cancers basaux n'expriment ni les récepteurs hormonaux, ni *ERBB2*. Contrairement aux cancers luminaux, ils sont de haut grade et de mauvais pronostic. Très prolifératifs, ils expriment les gènes codant pour des régulateurs du cycle (cyclines, CDK…) et présentent fréquemment des mutations de *TP53*. Ce sous-type, traité classiquement par chimiothérapie, ne dispose pas encore de thérapie spécifique mais plusieurs cibles potentielles figurent dans la liste des gènes surexprimés (kinases, gènes du cycle…). Dans les lignées cellulaires dérivées de cancer du sein, il est possible de subdiviser le sous-type basal en A et B (Neve et coll., 2006). Le sous-type basal B pourrait être déterminé par l'expression de marqueurs du mésenchyme (vimentine). Il serait similaire au sous-type décrit dans les lignées comme « mésenchymal » (Charafe-Jauffret et coll., 2006). La définition formelle des sous-types repose sur les profils d'expression mais, pour des raisons pratiques, beaucoup assimilent le sous-type basal aux cancers du sein « triple négatifs » (n'exprimant pas les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas *ERBB2*). Le sous-type *ERBB2* se caractérise par une forte expression de *ERBB2* et des gènes de l'unité d'amplification 17q12 autour de *ERBB2* (Bertucci et coll., 2004). Ce sous-type peut être traité par un anticorps qui inhibe la voie *ERBB2* comme le trastuzumab (Herceptine TM) ou un inhibiteur de tyrosine kinase comme le lapatinib (Konecny et coll., 2006). Le sous-type luminal B regrouperait des cas luminaux moins différenciés et plus prolifératifs, et le sous-type normal reste assez mal défini. De nombreux cas de cancers du sein ne peuvent être inclus dans ces sous-types et demandent à être mieux caractérisés.

La différence entre les cancers basaux et luminaux est importante. Il s'agit probablement de deux maladies différentes. Ceci exige leur reconnaissance en routine et un traitement approprié. Ces sous-types peuvent être également reconnus au niveau protéique. Des études d'expression par immunohistochimie sur « *tissue microarray* » (microréseaux tissulaires) ont permis d'identifier les sous-types luminaux et basaux ainsi que des marqueurs protéiques de sous-types, comme P-cadhérine, moésine et CD44 pour les cancers

basaux (Nielsen et coll., 2004 ; Abd El-Rehim et coll., 2005 ; Jacquemier et coll., 2005 ; Dolled-Filhart et coll., 2006).

Différentes formes histocliniques de cancer du sein ont été étudiées. Les cancers du sein inflammatoires contiennent les cinq sous-types (Bertucci et coll., 2005), avec une prédominance de cancers basaux et *ERBB2* (Van Laere et coll., 2006). Les cancers du sein médullaires sont des cancers exclusivement basaux, de même que les cancers héréditaires associés à une mutation de *BRCA1* (Turner et Reis-Filho, 2006). Les cancers du sein lobulaires seraient de deux types, luminal et normal (Korkola et coll., 2003 ; Zhao et coll., 2004). La possibilité d'intégrer ainsi progressivement la classification histoclinique et la classification moléculaire (Charafe-Jauffret et coll., 2005) devrait permettre une meilleure approche des traitements.

Gènes altérés dans les cancers du sein

L'identification de nouveaux gènes cibles altérés est nécessaire pour améliorer et diversifier les traitements. Les gènes dont l'implication dans l'oncogenèse mammaire est prouvée sont encore peu nombreux, mais leur effectif pourrait croître rapidement. Certains de ces gènes sont activés par amplification de leur région chromosomique, comme *CCND1* (11q13) et *ERBB2* (17q12). D'autres gènes sont altérés par délétion, mutation ou perte d'expression, comme *CDH1* (cadhérine E) dans les cancers lobulaires, *P53*, et *BRCA1* et *BRCA2* dans les cancers héréditaires. L'unité catalytique p110 de la phosphatidyl-inositol-3 kinase est fréquemment mutée dans les cancers lobulaires (Buttitta et coll., 2006).

De nombreuses amplifications et délétions récurrentes ciblant des régions chromosomiques précises ont été identifiées par hybridation génomique comparative. Cette approche, réalisée sur des cibles chromosomiques dans sa forme classique, et plus récemment sur puces à ADN[23] (CGH-*array* pour *comparative genomic hybridization*[24]), montre deux types d'altérations. Le

23. Les puces à ADN sont de petits supports en verre portant des produits de gènes (oligonucléotides). Selon le type de puce (expression ou *CGH-array*) il est possible de connaître leur expression (présence et niveau d'ARN) ou leur état (normal, amplifié ou délété) dans un échantillon de tumeur. L'ensemble des données d'expression constitue le transcriptome.

24. *CGH-array* : « *Comparative genomic hybridization-array*». Cette technique d'analyse permet de caractériser des régions du génome tumoral altérées par des déséquilibres (amplifications et délétions), par comparaison, sur des dépôts ordonnés d'oligonucléotides (« *arrays* ») correspondant au génome entier, de l'ADN tumoral et de l'ADN normal. Sur les « *arrays* » de la génération actuelle, le nombre et la distribution des oligonucléotides permettent une étude pangénomique et facilitent l'identification des gènes ciblés.

premier type est représenté par des gains ou pertes de grandes portions de matériel génétique. L'étendue de ces altérations qui peuvent impliquer un bras entier de chromosome rend difficile l'identification des éléments importants pour l'oncogenèse. Le deuxième type est fait d'altérations plus régionales voire très localisées. Les gènes concernés sont plus faciles à identifier mais des études de validation sont généralement nécessaires. Dans le cas de l'amplification 8p12 par exemple, le rôle de *FGFR1*, qui code pour un récepteur aux facteurs de croissance des fibroblastes, n'est toujours pas bien établi (Gelsi-Boyer et coll., 2005 ; Chin et coll., 2006 ; Ray et coll., 2004 ; Reis-Filho et coll., 2006). Certaines amplifications ont été associées à des impacts cliniques variables (Letessier et coll., 2006). Depuis peu, la très haute densité de puces à ADN commerciales pangénome (ex : Agilent 244A®, Affymetrix GeneChip human mapping 500K set®; Illumina®, Nimblegen 385K®) permet, par *CGH-array*, une détection des déséquilibres génomiques importants (Coe et coll., 2007). Combinée à l'étude d'expression, voire à d'autres analyses telles que le FISH (*Fluorescence in Situ Hybridization*) et la Q-PCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*), l'approche *CGH-array* à haute résolution se révèle très puissante. Ceci devrait permettre d'identifier des régions et des gènes altérés ayant échappé jusque-là aux analyses plus grossières et de comparer plus finement les génomes des sous-types moléculaires de cancer du sein (pour revue, Edgren et Kallioniemi, 2006 ; Sorlie, 2007).

Dans le même temps, des études de séquençage massif des cancers (Benvenuti et coll., 2005 ; Sjoblom et coll., 2006 ; Chanock et coll., 2007) ont été entreprises. Les premiers résultats font état de mutations dans de nombreux gènes (Benvenuti et coll., 2005 ; Sjoblom et coll., 2006 ; Chanock et coll., 2007).

Grâce à l'ensemble de ces approches, un répertoire des altérations présentes dans les cancers du sein sera bientôt disponible. Chacune de ces altérations devra faire l'objet d'une validation fonctionnelle prouvant son implication dans l'oncogenèse mammaire. Ceci pourra se faire par différentes méthodes, par exemple modulation de l'expression (surexpression, inhibition d'expression par « siRNA »[25]) et utilisation de modèles animaux. Un exemple de ce type de démarche est décrit dans une étude récente sur le gène *CRYAB*, surexprimé dans les cancers du sein de sous-type basal (Moyano et coll., 2006). Une liste de cibles validées sera alors disponible pour développer de nouveaux traitements.

25. Le siRNA pour *Small Interference RNA* est un petit ARN pouvant se lier spécifiquement à une séquence d'ADN et ainsi empêcher l'expression de gènes.

Cellules à l'origine des cancers du sein

L'efficacité d'un traitement sera maximale s'il touche la bonne cellule. Un nombre croissant d'arguments permettent de penser que le cancer du sein se développe à partir des cellules souches mammaires (ou de leur descendants immédiats, les progéniteurs précoces) après une série d'altérations génétiques. Ces cellules, définies ainsi comme cellules souches cancéreuses (CSC) et dotées de la capacité à s'auto-renouveler, seraient les seules à alimenter la prolifération et la croissance de la tumeur. Elles seraient également à l'origine des métastases. Un traitement ne pourrait donc être réellement efficace que s'il cible et détruit ces CSC. Le problème majeur est de les isoler et de les caractériser. Plusieurs techniques ont été décrites afin d'isoler des cellules souches de la glande mammaire normale ou cancéreuse. Certaines sont fondées sur les propriétés intrinsèques de ces cellules à exclure les colorants vitaux (technique de « *side population* » Kondo et coll., 2004 ; Moyano et coll., 2006), d'autres s'appuient sur leur capacité à survivre et à proliférer dans un milieu sans sérum et en condition non adhérentes (formation de mammosphères ou de « tumorosphères » Dontu et coll., 2003 ; Ponti et coll., 2005), d'autres encore ont proposé des marqueurs utilisables pour trier les cellules en cytométrie de flux. Dans cette dernière catégorie, un phénotype particulier, CD44+/CD24- /lin-, a été associé aux CSC humaines (Al Hajj et coll., 2003). Ces cellules ont été étudiées par puces à ADN et une signature d'expression génique a été établie ; elle est associée à une valeur pronostique (Al Hajj et coll., 2003 ; Liu et coll., 2007). Il a été démontré récemment (Bertucci et coll., 2006) que cette signature permettait de différencier les cancers du sein de sous-type luminal *versus* basal, avec une surexpression dans le sous-type basal des gènes surexprimés dans les CSC. CD133 serait également un bon marqueur des cellules souches mammaires.

À côté de ces marqueurs de surface, un nouveau marqueur témoignant de la fonction d'une enzyme impliquée dans la différenciation, apparaît très prometteur (Ginestier et coll., 2007). Il s'agit de l'activité enzymatique de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH), qui intervient dans le métabolisme oxydatif de l'acide rétinoïque et qui est mesurable par fluorescence grâce à un kit commercial approprié, Aldefluor (StemCell technologies, Durham, NC, États-Unis). Les cellules Aldefluor-positives issues de mammoplastie de réduction sont capables de reconstituer les différents lignages cellulaires de l'épithélium mammaire normal *in vitro* et *in vivo*. Des cellules Aldefluor-positives issues de tumeur sont jusqu'à 1 000 fois plus tumorigènes que les cellules Aldefluor-négatives, et peuvent reconstituer l'hétérogénéité de la tumeur initiale. Ces marqueurs permettront d'isoler les CSC et de les étudier. Sur ces populations enrichies et leurs dérivés xénotransplantés il sera possible de pratiquer nombre d'études *in vitro* et *in vivo* (expression génique, protéomique, tests de tumorigénicité, de sensibilité aux drogues, obtention de lignées, étude du rôle des micros ARN…) qui augmenteront notre compréhension de la maladie.

Synthèse très schématique et provisoire

Que peut-on tirer comme enseignement de ces différentes études ? La meilleure caractérisation des cellules souches[26] et des deux lignages mammaires ainsi que la définition des sous-types moléculaires dans les cancers du sein permettent de dégager des grandes lignes cohérentes et un schéma provisoire (figure 26.2).

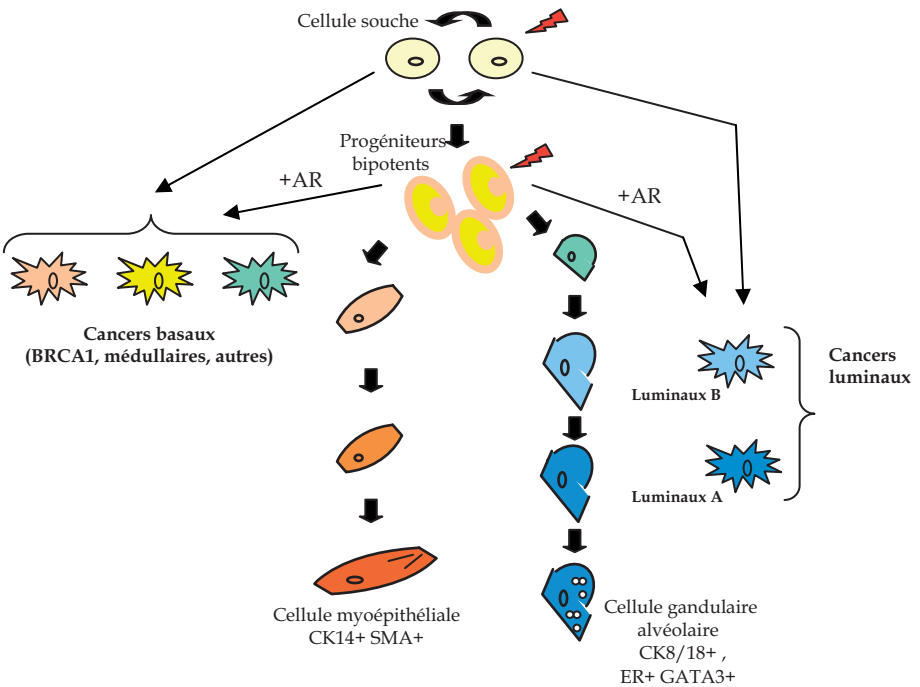


Figure 26.2 : Schéma de la différenciation épithéliale mammaire normale et tumorale

À partir de cellules souches et leurs descendants immédiats (progéniteurs bipotents prolifératifs), deux lignages cellulaires se développent, aboutissant à des cellules matures différenciées. Le lignage luminal comprend des cellules capables de produire le lait pendant la lactation. Le lignage myoépithélial entoure le précédent et comprend des cellules différenciées exprimant des marqueurs du muscle lisse. Les altérations génétiques touchent les cellules souches ou les progéniteurs (flèches rouges) produisant une tumeur faite de cellules immatures si les capacités de différenciation sont limitées (tumeurs basales) ou de cellules progressant le long du lignage luminal (tumeurs luminales).
AR : auto-renouvellement

26. Cellule à longue vie qui donne naissance aux cellules d'un tissu entrant dans des voies de différenciation mais reste elle-même non différenciée (auto-renouvellement).

La dichotomie luminale/myoépithéliale cadre bien avec la différence luminal/basal des cancers du sein. Les cancers du sein auraient leur origine au niveau des cellules souches ou progénitrices (figure 26.2). Selon le type d'altérations génétiques, et probablement aussi selon l'environnement dans lequel elles évoluent, les cellules issues des CSC progresseraient de façon plus ou moins importante vers un stade différencié. Les cancers de sous-type luminal proviendraient de CSC donnant une descendance capable de se différencier en cellules luminales de façon plus ou moins complète (luminaux A et luminaux B, respectivement). Les cancers de sous-type basal auraient au contraire pour origine des cellules donnant une descendance capable de s'engager dans la différenciation myoépithéliale ou dans les deux lignages. Certains cancers du sein seraient ainsi constitués de cellules relativement bien différenciées (cancers luminaux A) et d'autres de cellules plus immatures (blocage précoce de la différenciation) au pronostic plus sévère. Ces derniers seraient plus graves que les premiers. La différenciation des cellules tumorales ne va cependant pas jusqu'aux cellules à différenciation terminale, comme les cellules glandulaires produisant du lait ou les cellules myoépithéliales les plus matures. Des exceptions possibles sont les rarissimes cancers sécrétoires, caractérisés sur le plan moléculaire par le gène de fusion *ETV6-NTRK3* (Tognon et coll., 2002), et par les non moins rarissimes myoépithéliomes[27]. Les cancers ERBB2 pourraient dériver de CSC ayant la capacité de s'orienter soit vers un lignage, soit vers l'autre, soit vers les deux. Le sous-type ERBB2 ne correspondrait pas à un lignage mais à une anomalie génétique capable de conférer à la tumeur des propriétés d'agressivité et un transcriptome particulier.

Comme pour les leucémies le point de départ cellulaire du cancer du sein pourrait être double (Wicha et coll., 2006). Le cancer peut trouver son origine dans la cellule souche elle-même. Celle-ci étant dotée de capacité d'auto-renouvellement et d'une longue durée de vie, les altérations génétiques sont principalement à l'origine de la prolifération continue. Le cancer pourrait également débuter dans les progéniteurs prolifératifs précoces. Les cancers basaux, très prolifératifs, pourraient dériver de tels progéniteurs. Les altérations génétiques modifient alors le programme moléculaire de façon à ce que la cellule acquière un auto-renouvellement et une survie prolongée. Les cancers issus de ces deux origines pourraient avoir des propriétés différentes.

Il est possible de placer sur ce schéma des listes de gènes exprimés de manière spécifique de lignage, et bientôt des gènes spécifiques des cellules souches mammaires. Les avancées moléculaires et cellulaires, conjointes et

27. Le myoépithéliome du sein est une tumeur rare composée de cellules myoépithéliales avec peu d'atypies et une faible activité mitotique. Les cellules tumorales expriment la vimentine, l'actine, la protéine S100 et la cytokératine.

cohérentes, font progresser notre connaissance de l'oncogenèse mammaire. Et cela devrait encore s'accélérer. L'application de méthodes de criblage type « *Chip on chip* [28]» permettra d'établir des réseaux de régulation de la différenciation et de définir une hiérarchie dans leurs interactions (Carroll et coll., 2006 ; Kouros-Mehr et coll., 2006). Les études génomiques permettront de définir des altérations spécifiques de chaque sous-type de cancer (Bergamaschi et coll., 2006), comme par exemple l'amplification de la région 12p13 dans les cancers du sein basaux (Letessier et coll., 2006 ; Yao et coll., 2006). De ces études dériveront marqueurs et cibles permettant le développement de l'arsenal thérapeutique et son application précise à chaque cas de cancer. La caractérisation des CSC permettra de les cibler par ces traitements adaptés.

En conclusion, on regroupe sans doute sous le terme de sous-type moléculaire plusieurs catégories de différences, associées aux lignages épithéliaux, aux stades de différenciation cellulaires et aux influences des anomalies génétiques. Une meilleure définition des sous-types moléculaires est donc nécessaire mais un modèle est né. Bien entendu, comme tous les modèles, celui-ci est destiné à être amélioré, modifié, contesté, remplacé, jusqu'à ce qu'un modèle consensuel, plus juste, plus complet et plus précis, soit utilisé en recherche comme en clinique. L'intérêt de ce premier modèle est néanmoins de montrer un début de cohérence et de convergence issu d'études diverses, moléculaires et cellulaires, et de poser les bases de réflexion pour les études et les prises en charge futures de la maladie.

Bibliographie

ABD EL-REHIM DM, BALL G, PINDER SE, RAKHA E, PAISH C, et coll. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer* 2005, **116** : 340-350

AL HAJJ M, WICHA MS, BENITO-HERNANDEZ A, MORRISON SJ, CLARKE MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, **100** : 3983-3988

28. *Chip on chip* : La méthode de *Chromatin ImmunoPrecipitation on Chip* (abrégée ChIP on chip) permet l'étude des protéines interagissant avec l'ADN. Il s'agit d'une combinaison de la technique de Chromatin Immunoprécipitation avec la méthode des puces à ADN. Elle est en général utilisée pour repérer des sites de fixation de facteurs de transcription. Elle permet donc de localiser ces sites et d'étudier les séquences d'ADN correspondantes. Contrairement aux autres techniques classiques d'étude des interactions protéines-ADN, l'ADN utilisé ici est directement récupéré *in vivo*.

ASSELIN-LABAT ML, SHACKLETON M, STINGL J, VAILLANT F, FORREST NC, et coll. Steroid hormone receptor status of mouse mammary stem cells. *J Natl Cancer Inst* 2006, **98** :1011-1014

ASSELIN-LABAT ML, SUTHERLAND KD, BARKER H, THOMAS R, SHACKLETON M, et coll. Gata-3 is an essential regulator of mammary-gland morphogenesis and luminal-cell differentiation. *Nat Cell Biol* 2007, **9** : 201-209

BENVENUTI S, ARENA S, BARDELLI A. Identification of cancer genes by mutational profiling of tumor genomes. *FEBS Lett* 2005, **579** : 1884-1890

BERGAMASCHI A, KIM YH, WANG P, SØRLIE T, HERNANDEZ-BOUSSARD T, et coll. Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene-expression subtypes of breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2006, **45** : 1033-1040

BERTUCCI F, BORIE N, GINESTIER C, GROULET A, CHARAFE-JAUFFRET E, et coll. Identification and validation of an ERBB2 gene expression signature in breast cancers. *Oncogene* 2004, **23** : 2564-2575

BERTUCCI F, FINETTI P, CERVERA N, CHARAFE-JAUFFRET E, MAMESSIER E, et coll. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res* 2006, **66** : 4636-4644

BERTUCCI F, FINETTI P, ROUGEMONT J, CHARAFE-JAUFFRET E, CERVERA N, et coll. Gene expression profiling identifies molecular subtypes of inflammatory breast cancer. *Cancer Res* 2005, **65** : 2170-2178

BERTUCCI F, HOULGATTE R, BENZIANE A, GRANJEAUD S, ADÉLAÏDE J, et coll. Gene expression profiling of primary breast carcinomas using arrays of candidate genes. *Hum Mol Genet* 2000, **9** : 2981-2991

BIRNBAUM D, BERTUCCI F, GINESTIER C, TAGETT R, JACQUEMIER J, CHARAFE-JAUFFRET E. Basal and luminal breast cancers: basic or luminous? *Int J Oncol* 2004, **25** : 249-258

BUTTITTA F, FELICIONI L, BARASSI F, MARTELLA C, PAOLIZZI D, et coll. PIK3CA mutation and histological type in breast carcinoma: high frequency of mutations in lobular carcinoma. *J Pathol* 2006, **208** : 350-355

CARROLL JS, BROWN M. Estrogen receptor target gene: an evolving concept. *Mol Endocrinol* 2006, **20** : 1707-1714

CHANOCK SJ, BURDETT L, YEAGER M, LLACA V, LANGERØD A, et coll. Somatic sequence alterations in twenty-one genes selected by expression profile analysis of breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007, **9** : R5

CHARAFE-JAUFFRET E, GINESTIER C, MONVILLE F, FEKAIRI S, JACQUEMIER J et coll. How to best classify breast cancer: conventional and novel classifications. *Int J Oncol* 2005, **27** : 1307-1313

CHARAFE-JAUFFRET E, GINESTIER C, MONVILLE F, FINETTI P, ADÉLAÏDE J, et coll. Gene expression profiling of breast cell lines identifies potential new basal markers. *Oncogene* 2006, **25** : 2273-2284

CHIN K, DEVRIES S, FRIDLYAND J, SPELLMAN PT, ROYDASGUPTA R et coll. Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiologies. *Cancer Cell* 2006, **10** : 529-541

COE BP, YLSTRA B, CARVALHO B, MEIJER GA, MACAULAY C, LAM WL. Resolving the resolution of array CGH. *Genomics* 2007, **89** : 647-653

DOLLED-FILHART M, RYDEN L, CREGGER M et coll. Classification of breast cancer using genetic algorithms and tissue microarrays. *Clin Cancer Res* 2006, **12** : 6459-6468

DONTU G, ABDALLAH WM, FOLEY JM, JIRSTRÖM K, HARIGOPAL M, et coll. In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes Dev* 2003, **17** :1253-1270

EDGREN H, KALLIONIEMI O. Integrated breast cancer genomics. *Cancer Cell* 2006, **10** : 453-454

GELSI-BOYER V, ORSETTI B, CERVERA N, FINETTI P, SIRCOULOMB F, et coll. Comprehensive profiling of 8p11-12 amplification in breast cancer. *Mol Cancer Res* 2005, **3** : 655-667

GINESTIER C, HUR MH, CHARAFE-JAUFFRET E, MONVILLE F, DUTCHER J, et coll. ALDH1 Is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 2007, **1** : 555-567

JACQUEMIER J, GINESTIER C, ROUGEMONT J, BARDOU VJ, CHARAFE-JAUFFRET E, et coll. Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis. *Cancer Res* 2005, **65** : 767-779

JENSSEN TK, KUO WP, STOKKE T, HOVIG E. Associations between gene expressions in breast cancer and patient survival. *Hum Genet* 2002, **111** : 411-420

KONDO T, SETOGUCHI T, TAGA T. Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, **101** : 781-786

KONECNY GE, PEGRAM MD, VENKATESAN N, FINN R, YANG G, et coll. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res* 2006, **66** : 1630-1639

KORKOLA JE, DEVRIES S, FRIDLYAND J, HWANG ES, ESTEP AL, et coll. Differentiation of lobular versus ductal breast carcinomas by expression microarray analysis. *Cancer Res* 2003, **63** : 7167-7175

KOUROS-MEHR H, SLORACH EM, STERNLICHT MD, WERB Z. GATA-3 maintains the differentiation of the luminal cell fate in the mammary gland. *Cell* 2006, **127** : 1041-1055

LETESSIER A, SIRCOULOMB F, GINESTIER C, CERVERA N, MONVILLE F, et coll. Frequency, prognostic impact, and subtype association of 8p12, 8q24, 11q13, 12p13, 17q12, and 20q13 amplifications in breast cancers. *BMC Cancer* 2006, **6** : 245

LIU R, WANG X, CHEN GY, DALERBA P, GURNEY A, et coll. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med* 2007, **356** : 217-226

MOYANO JV, EVANS JR, CHEN F, LU M, WERNER ME, et coll. AlphaB-crystallin is a novel oncoprotein that predicts poor clinical outcome in breast cancer. *J Clin Invest* 2006, **116** : 261-70

NEVE RM, CHIN K, FRIDLYAND J, YEH J, BAEHNER FL, et coll. A collection of breast cancer cell lines for the study of functionally distinct cancer subtypes. *Cancer Cell* 2006, **10** : 515-527

NIELSEN TO, HSU FD, JENSEN K, CHEANG M, KARACA G, et coll. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004, **10** : 5367-5374

PONTI D, COSTA A, ZAFFARONI N, PRATESI G, PETRANGOLINI G, et coll. Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties. *Cancer Res* 2005, **65** : 5506-5511

RAY ME, YANG ZQ, ALBERTSON D, KLEER CG, WASHBURN JG et coll. Genomic and expression analysis of the 8p11-12 amplicon in human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 2004, **64** : 40-47

REIS-FILHO JS, SIMPSON PT, TURNER NC, LAMBROS MB, JONES C, et coll. FGFR1 emerges as a potential therapeutic target for lobular breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006, **12** : 6652-6662

RIDOLFI RL, ROSEN PP, PORT A, KINNE D, MIKE V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer* 1977, **40** : 1365-1385

SJOBLOM T, JONES S, WOOD LD, PARSONS DW, LIN J, et coll. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006, **314** : 268-274

SORLIE T, TIBSHIRANI R, PARKER J, HASTIE T, MARRON JS, et coll. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, **100** : 8418-8423

SORLIE T. Molecular classification of breast tumors: toward improved diagnostics and treatments. *Methods Mol Biol* 2007, **360** : 91-114

TAVASSOLI FA. Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification. *Nat Clin Pract Oncol* 2005, **2** : 116-117

TOGNON C, KNEZEVICH SR, HUNTSMAN D, ROSKELLEY CD, MELNYK N et coll. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell* 2002, **2** : 367-376

TURNER NC, REIS-FILHO JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene* 2006, **25** : 5846-5853

VAN LAERE SJ, VAN DEN EYNDEN GG, VAN DER AUWERA I, VANDENBERGHE M, VAN DAM P, et coll. Identification of cell-of-origin breast tumor subtypes in

inflammatory breast cancer by gene expression profiling. *Breast Cancer Res Treat* 2006, **95** : 243-255

WICHA MS, LIU S, DONTU G. Cancer stem cells: an old idea-a paradigm shift. *Cancer Res* 2006, **66** : 1883-1890

YAO J, WEREMOWICZ S, FENG B, GENTLEMAN RC, MARKS JR, et coll. Combined cDNA array comparative genomic hybridization and serial analysis of gene expression analysis of breast tumor progression. *Cancer Res* 2006, **66** : 4065-4078

ZHAO H, LANGEROD A, JI Y, NOWELS KW, NESLAND JM, et coll. Different gene expression patterns in invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Mol Biol Cell* 2004, **15** : 2523-2536

27

Incidence et évolution

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme au niveau mondial, dans les pays d'Europe occidentale et d'Amérique du Nord (Parkin et coll., 2002), ainsi qu'au Japon depuis peu (Minami et coll., 2004). En France, le taux d'incidence de cancer du sein standardisé sur la structure d'âge mondiale est le plus élevé d'Europe. Ce nombre a doublé en 20 ans, partant de 21 000 nouveaux cas en 1980 (Remontet et coll., 2003a et b). Comparativement, le cancer du sein chez l'homme est extrêmement rare.

Incidence dans le monde

L'incidence du cancer du sein augmente régulièrement. Le nombre de nouveaux cancers du sein diagnostiqués en 2000 était estimé à plus d'un million, représentant 22 % des cancers de la femme (Parkin et coll., 2001 ; Althuis et coll., 2005). L'incidence de ce cancer varie fortement selon les régions du monde avec un rapport de 1 à 5 entre les pays industrialisés à forte incidence et les pays en voie de développement à faible incidence. Le Centre international de recherche sur le cancer dispose des données d'incidence observée des cancers sur la période 1993-1997 (Parkin et coll., 2002). Les taux d'incidence les plus élevés sont observés aux États-Unis avec 100 cas pour 100 000 femmes, et en Europe de l'Ouest et du Nord. Les taux sont intermédiaires en Europe de l'Est, dans certains pays d'Europe du Sud comme l'Espagne et en Amérique du Sud. Les taux les plus bas se situent en Afrique et en Asie (ils peuvent même être inférieurs à 20 pour 100 000) y compris au Japon qui est pourtant un pays industrialisé.

Les taux d'incidence, entre 60 et 80/100 000 parmi les populations asiatique, hispanique et noire aux État-Unis, sont intermédiaires entre l'incidence observée dans la population des femmes blanches, qui présentent souvent des taux supérieurs à 100/100 000, et l'incidence peu élevée observée en Asie ou en Afrique.

Incidence en France

En France, le Réseau français des registres de cancers (Francim) estime à 49 814 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2005 (www.invs.fr). Comme au niveau mondial et européen, le cancer du sein se situe au 1e rang de tous les cancers féminins. Le taux d'incidence standardisé de 101,5 pour 100 000 femmes est parmi les plus élevés en Europe. Il représente 36 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme en France. L'incidence augmente très rapidement avant 50 ans jusqu'à atteindre un pic chez les femmes de 60-69 ans (figure 27.1).

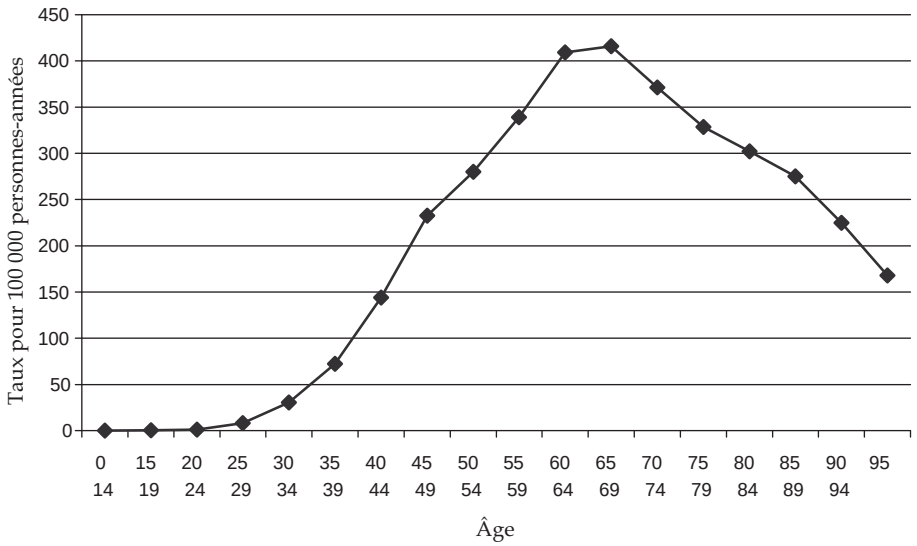


Figure 27.1 : Incidence estimée du cancer du sein par âge (France, d'après Francim, InVS, Hospices civils de Lyon)

La forme de la courbe d'incidence du cancer du sein en fonction de l'âge diffère selon les populations et au cours du temps. Dans la plupart des populations occidentales, l'incidence augmente fortement avec l'âge jusqu'à la survenue de la ménopause qui est alors suivie d'une augmentation de moindre pente (Henderson et coll., 1996). La courbe d'incidence en France pour une même cohorte de naissance (1928) est conforme à cette description. En transversal, c'est-à-dire pour toutes les cohortes de naissance observées à une date donnée (2000), un pic d'incidence est observé entre 60 et 69 ans, suivi d'une diminution du taux d'incidence. Cette diminution résulte d'un risque moindre de cancer du sein dans les cohortes de naissance les plus anciennes.

Ces chiffres d'incidence n'incluent pas les cancers *in situ* qui peuvent représenter entre 5 et 15 % de l'ensemble des cancers du sein selon les départements en France.

Le carcinome canalaire représente la grande majorité (85 %) des formes histologiques du cancer du sein.

Évolution de l'incidence

L'incidence a augmenté régulièrement dans la plupart des régions du monde (Bray et coll., 2004). L'évolution de l'incidence en fonction de l'âge est complexe à décrire.

Dans le monde

La hausse, en moyenne de 20 à 40 % entre 1973-1977 et 1993-1997, a été plus marquée notamment dans les pays avec un taux d'incidence initial plus bas comme au Japon, en Finlande ou dans les pays en voie de développement (Althuis et coll., 2005). En Europe, tous les pays ont présenté une augmentation d'incidence, les taux moyens de variation étaient compris entre 1,2 % par an en Suisse et 3 % en République Tchèque sur la période 1985-1997 (Botha et coll., 2003). Les taux d'évolution étaient plus élevés dans la tranche d'âge des femmes soumises à un dépistage. Un fait récent marquant est l'inversion de tendance aux États-Unis, où une diminution de l'incidence est observée depuis le début des années 2000 parmi les femmes de plus de 45-50 ans (Jemal et coll., 2007 ; Ravdin et coll., 2007 ; Ries et coll., 2007).

L'évolution de l'incidence en fonction de l'âge dépend simultanément de l'effet de la cohorte de naissance, lié aux évolutions du mode de vie des femmes, et de l'effet de la période, lié notamment aux modifications du mode de découverte des cancers. Un effet cohorte est mis en évidence systématiquement mais à des périodes différentes selon les pays (Estève, 2007). Après une hausse importante, une diminution du risque de développer un cancer du sein est apparue dans certains pays (État-Unis, Canada, Ecosse) pour les femmes nées après 1945 (Tarone, 2006). Les effets périodes se présentent sous différentes formes : des ruptures de tendance ont été observées, notamment aux États-Unis avec une hausse importante de l'incidence chez les femmes de plus de 45 ans entre 1980 et 2000 en relation avec des changements rapides de pratiques. Au contraire, d'autres pays comme la France connaissait un effet période plus régulier sans doute lié au développement progressif des pratiques de dépistage individuel et organisé.

Il est donc difficile de distinguer les effets combinés des multiples facteurs susceptibles d'intervenir dans l'évolution de l'incidence du cancer du sein. Schématiquement, l'augmentation observée au cours des dernières décennies est en grande partie attribuée au développement du dépistage dans les pays industrialisés. Cependant, la part liée à l'augmentation des facteurs de risque est encore mal connue.

En France

L'incidence du cancer du sein est en hausse constante depuis 25 ans : le nombre de nouveaux cas a plus que doublé passant de 21 704 à 49 814 entre 1989 et 2005 et le taux d'incidence standardisé, éliminant l'effet de l'âge, a presque doublé sur cette période passant de 56,8 à 101,5 pour 100 000 femmes (figure 27.2). Le taux moyen d'évolution annuelle de 2,4 % sur l'ensemble de la période, est légèrement moins élevé (+2,1 % par an) sur la dernière période (2000-2005). Un travail complémentaire de Francim (Colonna et coll., 2008) a permis de montrer que l'augmentation concerne toutes les tranches d'âge mais qu'elle est plus marquée chez les femmes de 50 à 75 ans. Cette tranche d'âge représente les femmes chez lesquelles le pic d'incidence des cancers du sein est observé mais également les femmes pour lesquelles un dépistage mammographique systématique est préconisé.

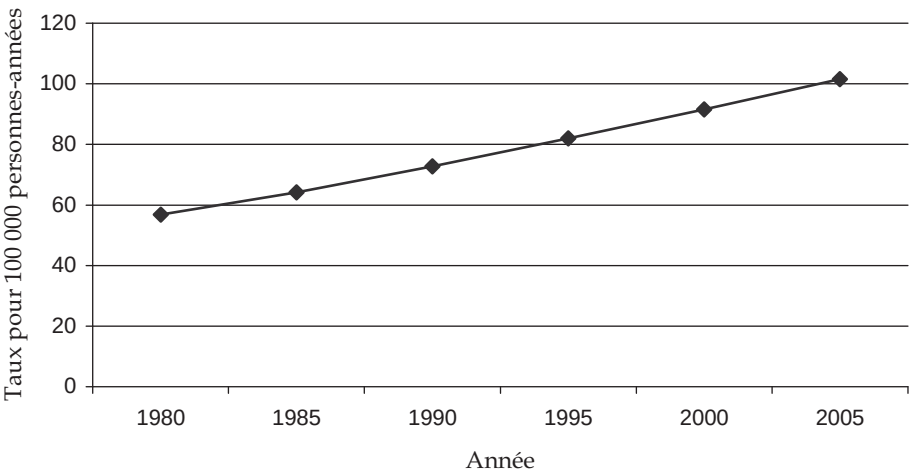


Figure 27.2 : Évolution de l'incidence estimée du cancer du sein de 1980 à 2005 en France (d'après Francim, InVS, Hospices civils de Lyon)

Le risque de développer un cancer du sein avant 75 ans a considérablement augmenté de 4,9 % pour les femmes nées en 1910 à 12,1 % pour les femmes

nées en 1950 (figure 27.3). Cependant, après une augmentation particulièrement marquée de ce risque pour les femmes nées entre 1925 et 1945, on observe un infléchissement de l'augmentation pour la génération des femmes nées après 1945. Ce ralentissement observé chez les femmes des générations les plus récentes pourrait annoncer un infléchissement de l'augmentation de l'incidence, comme le laisse également présager le taux d'évolution plus faible entre 2000 et 2005.

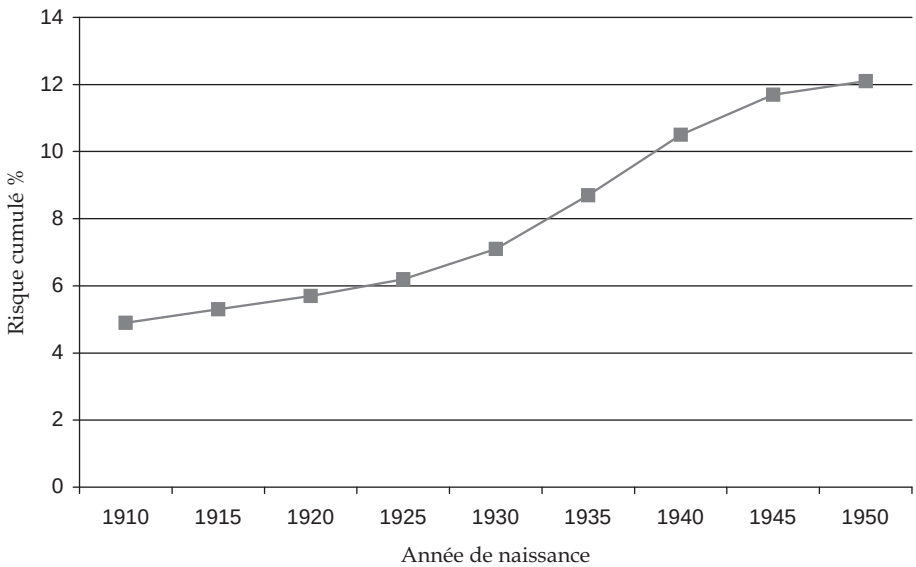


Figure 27.3 : Risque cumulé 0-74 ans de cancer du sein selon la cohorte de naissance (d'après Francim, InVS, Hospices civils de Lyon)

Survie

Dans le monde

Dans une étude récente (Eurocare 4), menée par les registres de cancers européens, le taux de survie relative à 5 ans est estimé à 81 % en moyenne en Europe après un diagnostic de cancer du sein sur la période 1995-1999 (Berrino et coll., 2007). Malgré une augmentation plus rapide de la survie dans les pays de l'Est et du Sud entre 1990-1994 et 1995-1999, un écart persiste avec une meilleure survie observée dans les pays du Nord et du Centre de l'Europe. Le taux de survie relative estimé à 90,1 % à 5 ans en 2000-2002 reste plus élevé aux États-Unis qu'en Europe (Verdecchia et coll., 2007).

En France

Les registres de cancers français ont réalisé, en partenariat avec les Hospices Civils de Lyon, une étude de survie sur l'ensemble des cancers enregistrés dans leurs bases de données depuis 1989 jusqu'en 1997 (Bossard et coll., 2007). Le taux de survie relative standardisé à 5 ans a augmenté de 82 % en 1989-1991 à 86 % en 1995-1997, situant ainsi la France parmi les pays avec la meilleure survie après cancer du sein (Sauvage et coll., 2007).

En conclusion, le cancer du sein se situe au 1er rang des cancers de la femme. L'incidence a régulièrement augmenté sur les 25 dernières années, mais on observe actuellement un infléchissement de l'augmentation pour la génération des femmes nées après 1945, ce qui pourrait annoncer un infléchissement de l'augmentation de l'incidence. L'augmentation observée au cours des dernières décennies est en partie attribuable au développement du dépistage dans les pays industrialisés, mais la part liée à l'augmentation des facteurs de risque, est encore mal connue.

Bibliographie

ALTHUIS MD, DOZIER JM, ANDERSON WF, DEVESA SS, BRINTON LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiology* 2005, **34** : 405-412

BERRINO F, DEANGELIS R, SANT M, ROSSO S, LASOTA M, et coll. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007, **8** : 773-783

BOSSARD N, VELTEN M, REMONTET L, BELOT A, MAAROUF N, et coll. Survival of cancer patients in France : a population-based study from The Association of The French Cancer Registries (Francim). *Eur J Cancer* 2007, **43** : 149-160

BOTHA JL, BRAY F, SANKILA R, PARKIN DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer* 2003, **39** : 1718-1729

BRAY F, MCCARRON P, PARKIN DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004, **6** : 229-239

COLONNA M, DELAFOSSE P, UHRY Z, PONCET F, ARVEUX P, et coll. Is breast cancer incidence increasing among young women? An analysis of the trend in France for the period 1983–2002. *Breast* 2008, **17** : 289-292

ESTÈVE J. Incidence du cancer du sein en France et dans les pays développés. *Presse Med* 2007, **36** : 315-321

HENDERSON BE, PIKE MC, BERNSTEIN L, ROSS RK. Breast Cancer. *In :* Cancer Epidemiology and Prevention. SCHOTTENFELD D, FRAUMENI JF, eds, Oxford University Press, New York, 1996

JEMAL A, WARD E, THUN MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among US women. *Breast Cancer Res* 2007, **9** : R28

MINAMI Y, TSUBONO Y, NISHINO Y, OHUCHI N, SHIBUYA D, HISAMICHI S. The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect. I*nt J Cancer* 2004, **108** : 901-906

PARKIN DM, BRAY FI, DEVESA SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001, **37** : S4-S66

PARKIN DM, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, INTERNATIONAL ASSOCIATION OF CANCER REGISTRIES. Cancer incidence in Five Continents. Vol VIII. IARC Sc. Publ. N° 155, Lyon, France, 2002

RAVDIN P, KATHLEEN A, CRONIN K, HOWLADER N, BERG CD, et coll. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007, **356** : 1670-1674

TARONE RE. Breast cancer trends among young women in the United States. *Epidemiology* 2006, **17** : 588-590

REMONTET L, BUEMI A, VELTEN M, JOUGLA E, ESTÈVE J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, 2003a (http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport cancer 2003)

REMONTET L, ESTÈVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidém et Santé Publ* 2003b, **51** : 3-30

RIES LAG, MELBERT D, KRAPCHO M, MARIOTTO A, MILLER BA, et coll. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/ November 2006

SAUVAGE M, TRÉTARRE B, GROSCLAUDE P, MOLINIÉ F, AUDE AM, et coll. Sein. In : Survie des patients atteints de cancer en France. Etude des registres du réseau Francim. Eds Springer-Verlag France, 2007 : 225-232

TARONE E. Breast cancer trends among young women in the United States. *Epidemiology* 2006, **17** : 588-590

VERDECCHIA A, FRANCISCI S, BRENNER H, GATTA G, MICHELI A, et coll. Recent cancer survival in Europe:a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007, **8** : 784-796

28

Mortalité et évolution

Avec plus de 11 000 décès par an en France, le cancer du sein constitue la première cause de décès par cancer chez la femme (20,2 %). Le taux de mortalité standardisé sur la structure d'âge mondiale est estimé à 19,7 pour 100 000, restant relativement stable depuis 40 ans (Remontet et coll., 2003). Aux États-Unis et au Canada, le cancer du sein est passé récemment au deuxième rang des causes de décès par cancer chez la femme, après le cancer du poumon dont l'incidence connaît actuellement une forte augmentation liée au développement du tabagisme féminin. Le contraste entre l'augmentation de l'incidence et la stabilité de la mortalité par cancer du sein s'explique en partie par l'amélioration des thérapeutiques et sans doute par le diagnostic plus précoce. Toutefois, l'impact du dépistage de masse organisé pour le cancer du sein, qui a débuté en France en 1989, reste difficile à évaluer.

Les études montrent que ce cancer bénéficie d'un pronostic favorable en France avec une survie relative à 5 ans supérieure à 80 % (Grosclaude et coll., 2001 ; Berrino et coll. 1999 ; Sant et coll., 2003)

Données françaises

Durant l'année 2004, le cancer du sein a été à l'origine de 11 200 décès chez les femmes et de 205 décès chez l'homme, en France métropolitaine[29] (tableau 28.I). Il constitue une des principales causes des décès féminins, derrière les maladies cérébro-vasculaires (19 500 décès) et les cardiopathies ischémiques (17 500 décès).

La mortalité « prématurée » est importante puisque quatre décès sur dix surviennent avant 65 ans.

Peu fréquents avant 45 ans, les effectifs de décès augmentent régulièrement jusqu'à 84 ans : 3 600 décès entre 45 et 64 ans (première cause de décès chez

29. Les données de mortalité française ont été fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm.

les femmes de cette classe d'âge), 5 350 entre 65 et 84 ans et 1 620 après 84 ans.

Le taux de décès tous âges confondus s'élève à 29,5 pour 100 000. Il progresse très rapidement avec l'âge passant de 7,6 entre 25 et 44 ans à 47,6 entre 45 et 64 ans et atteignant 113,8 après 64 ans.

Le nombre annuel de décès par cancer du sein a augmenté de 40 % en trente ans, passant de 8 000 décès en 1974 à plus de 11 000 en 2004 (tableau 28.II et figure 28.1). Cette progression a essentiellement concerné les deux premières décennies alors que les effectifs de décès ont eu tendance à stagner au cours de la période la plus récente (1994-2004).

Tableau 28.I : Effectif et taux de décès par cancer du sein selon l'âge entre 1974 et 2004 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]
Femmes						
1974	7 977	29,2	3 481	16,2	4 496	104,6
1984	9 269	30,8	4 020	16,5	5 249	113,7
1994	10 783	31,9	4 193	16,6	6 590	120,3
2004	11 199	29,5	4 232	15,0	6 967	113,8
Hommes						
1974	184	1,0	66	0,3	118	5,1
1984	150	0,8	42	0,2	108	4,2
1994	128	0,5	42	0,2	86	2,6
2004	205	0,8	59	0,2	146	4,0

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

Tableau 28.II : Évolution des effectifs et des taux de décès par cancer du sein chez la femme selon l'âge entre 1974 et 2004 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)
1974-1984	16,2	5,5	15,5	1,9	16,7	8,7
1984-1994	16,3	3,6	4,3	0,6	25,5	5,8
1994-2004	3,9	−7,5	0,9	−9,6	5,7	−5,4
1974-2004	40,4	1,0	21,6	−7,4	55,0	8,8

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

Les taux de décès standardisés par l'âge ont évolué différemment (figure 28.2). Sur l'ensemble de la période, ils sont restés très stables. On observe cependant certaines spécificités d'évolution en fonction de l'âge. Pour les décès survenant avant 65 ans, les taux ont légèrement diminué, cette baisse s'expliquant uniquement par la régression des taux de décès depuis le milieu des années 1990. Pour les décès survenant après 65 ans, les taux ont augmenté entre 1974 et 1994 puis diminué ensuite.

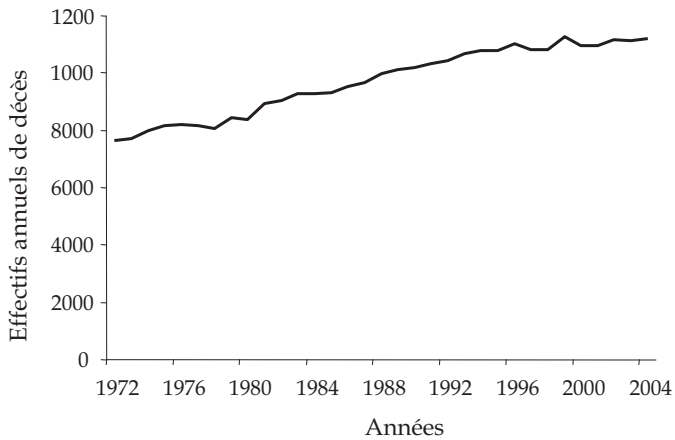


Figure 28.1 : Effectifs annuels de décès pour le cancer du sein chez la femme, tous âges, en France entre 1972 et 2004 (d'après CépiDc-Inserm)

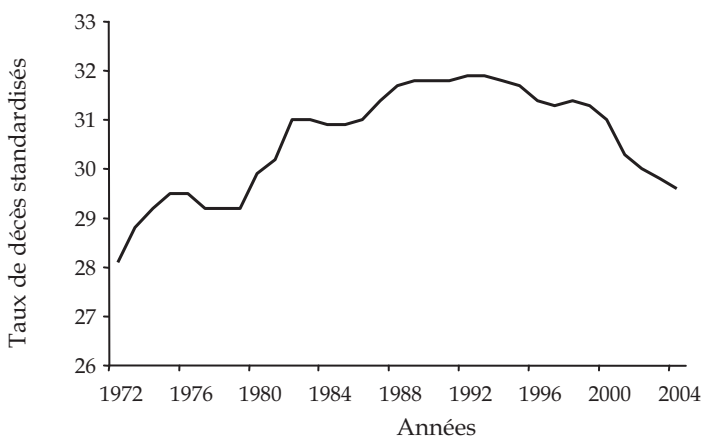


Figure 28.2 : Taux de décès standardisés pour le cancer du sein chez la femme, tous âges, en France entre 1972 et 2004 (d'après CépiDc-Inserm)

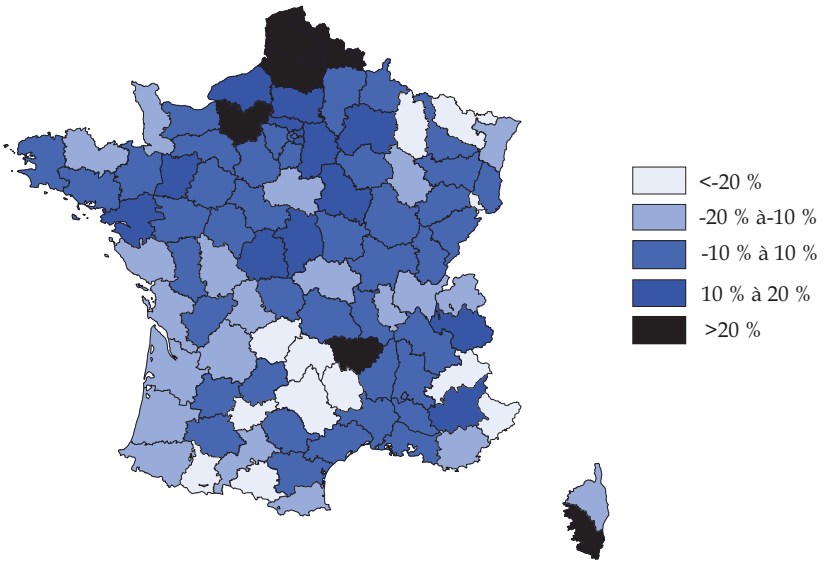


Figure 28.3 : Taux de décès standardisés pour le cancer du sein chez la femme, tous âges, en France en 2003 (d'après CépiDc-Inserm)

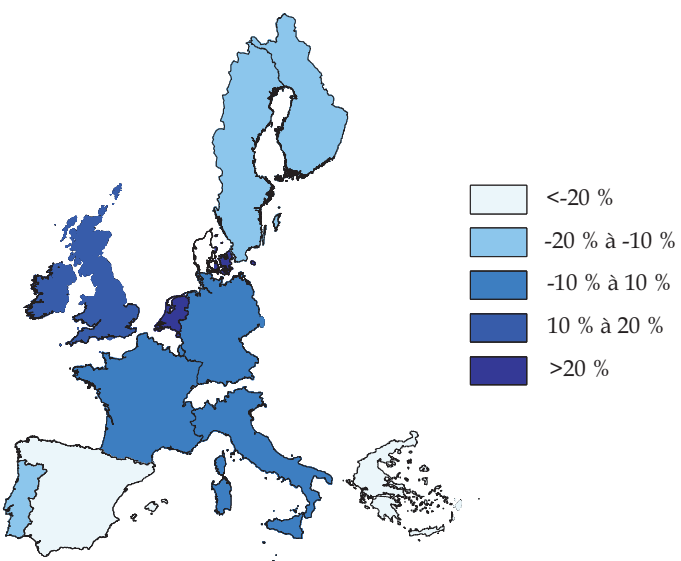


Figure 28.4 : Taux de décès standardisés pour le cancer du sein chez la femme, tous âges, dans 15 pays, en 2003 (d'après CépiDc-Inserm)

Le contraste entre l'augmentation des effectifs de décès et la stagnation des taux de décès sur les 30 dernières années s'explique essentiellement par le vieillissement de la population féminine au cours de cette période.

On note également des disparités géographiques importantes (figure 28.3). Les zones à plus forte mortalité se situent généralement dans le nord de l'hexagone (Nord, Pas-de-Calais, Somme). À l'exception des départements de la Meuse et de la Moselle, toute la moitié nord du pays a une mortalité élevée (selon une transversale allant de La Rochelle à Bourg en Bresse). La moitié sud-ouest de la France est à faible mortalité. La prise en compte de la mortalité pour les moins de 65 ans renforce ces tendances géographiques.

Par rapport aux autres pays de l'ouest de l'Europe, la France se situe dans une position moyenne, derrière le Danemark, la Belgique, les Pays-Bas, l'Irlande et le Royaume-Uni dont la mortalité par cancer du sein est relativement élevée (figure 28.4). La France se situe au même niveau que l'Allemagne, l'Autriche et l'Italie mais bien avant la Suède, la Finlande et le Portugal ainsi que l'Espagne et la Grèce les pays aux plus faibles taux de décès.

Bibliographie

BERRINO F, CAPOCACCIA R, ESTEVE J, GATTA G, HAKULINEN T, et coll. Survival of Cancer Patients in Europe: the EUROCARE-2 Study. IARC Scientific Publications no 151. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1999

GROSCLAUDE P, COLONNA M, HEDELIN G, TRETARRE B, ARVEUX P, et coll. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001, **70** : 137-143

REMONTET L, ESTÈVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidémiol Santé Publ* 2003, **51** : 3-30

SANT M, AARELEID T, BERRINO F, BIELSKA LASOTA M, CARLI PM, et coll. EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 | results and commentary. *Ann Oncol* 2003, **14** (suppl 5) : v61-v118

29

Polymorphismes génétiques

Environ 5 à 10 % des cas de cancer du sein seraient liés à une prédisposition génétique. Avoir un, deux ou trois parents du premier degré (mère, sœur ou fille) atteint d'un cancer du sein multiplie respectivement par 2, 3 ou 4 le risque de cancer du sein (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2001). Deux gènes de susceptibilité à transmission autosomique dominante et forte pénétrance (probabilité élevée de développer un cancer du sein pour un porteur du gène muté) ont été identifiés : *BRCA1* sur le chromosome 17q et *BRCA2* sur le chromosome 13q, tous deux impliqués dans la réparation de l'ADN. Les mutations du gène *BRCA1* sont associées à un risque élevé de cancer du sein et de l'ovaire tandis que les mutations de *BRCA2* sont davantage spécifiques du cancer du sein, y compris chez l'homme (Ford et coll., 1998). Certaines familles juives Ashkénazes présentent une forte prévalence de mutations de ces deux gènes (Wacholder et coll., 1998). D'autres mutations germinales semblent impliquées, par exemple celles du gène de la protéine p53 dans le syndrome de Li-Fraumeni, de la phosphatase PTEN dans le syndrome de Cowden ou du gène *ATM* associé à l'ataxie-télangiectasie (Martin et Weber, 2000 pour revue).

Depuis la découverte des gènes *BCRA1* et *2*, on s'est aperçu que ces gènes dits « pénétrants » ne recouvraient pas toute l'influence des facteurs familiaux sur le développement des cancers du sein. On a parlé alors de susceptibilité génétique, faisant référence à des mutations ponctuelles, parfois portant sur un seul nucléotide (SNP), et rentrant dans le cadre des polymorphismes génétiques (PMG). Ces mutations ont été reconnues le plus souvent au niveau de protéines enzymatiques, car elles étaient capables d'affecter l'activité de ces enzymes.

On s'est particulièrement intéressé dans le domaine du cancer aux PMG des enzymes de phase I et II, qui jouent un rôle important dans le métabolisme des cancérogènes, les premiers étant susceptibles d'activer des procancérogènes en cancérogènes, les seconds de détoxifier les cancérogènes en vue de leur élimination de l'organisme. En fait, ces enzymes de phase I et II traitent tous les xénobiotiques y compris des molécules naturelles d'origine végétale apportées par l'alimentation. On peut donc estimer la complexité du métabolisme lié à ces enzymes avec des situations de stimulation, inhibition et

compétition créées par l'ensemble des facteurs environnementaux pouvant jouer un rôle dans la cancérogénèse. La situation est encore plus complexe dans le cas des cancers hormono-dépendants, puisque nombre de ces enzymes sont impliquées dans le métabolisme hormonal.

Rappel des enzymes de phase I et II impliqués dans la biosynthèse et le métabolisme des œstrogènes

Une cascade enzymatique est impliquée dans la biosynthèse des œstrogènes à partir du cholestérol pour former les C-19 androgènes et les C-18 œstrogènes. Les principales enzymes en sont le CYP11A, le CYP17 et le CYP19.

Deux cytochromes particuliers sont impliqués dans le métabolisme des œstrogènes pour produire deux différents catechol-œstrogènes, les 2-OH pour le CYP1A1 (présent dans le foie essentiellement) et les 4-OH, pour le CYP1B1 (présents dans le sein et l'utérus). Ces métabolites peuvent être inactivés par une O-méthylation catalysée par la cathécol-O-méthyltransférase (COMT) le plus souvent mais aussi peuvent être sulfatés par la sulfotransférase (SULT) ou glucuronidés. Des semi-quinones (SQ) et des quinones (Q) sont ensuite formées (la réaction SQ vers Q peut produire des radicaux superoxides réduits en H_2O_2, spontanément ou catalysés par la MnSOD). Les Q dérivant du 4-OH cathéchol forment des adduits capables de dépuriner l'ADN, et donc d'initier éventuellement le processus cancéreux, alors que celles dérivées des 2-OH forme des adduits stables.

Les adduits peuvent être conjugués au glutathion dans une réaction catalysée par la glutathion S-transférase (GST).

On conçoit que certains polymorphismes puissent avoir un effet direct dans le risque de cancer du sein, ce sont ceux participant à la biosynthèse des œstrogènes, tels les CYP17 ou 19 et résultant en une augmentation des œstrogènes circulants. On peut aussi classer la COMT, dans ce groupe qui détoxifie les catéchols potentiellement génotoxiques. Les études portant sur la relation entre ces polymorphismes et le cancer du sein seront brièvement revues pour nous attacher aux enzymes qui, outre leur participation au métabolisme des œstrogènes, sont impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques. Il s'agit des CYP1A1, 1B1, des SULT et des GST, qui réagissent notamment avec les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), et de la MnSOD, qui est susceptible de diminuer les dommages liés aux espèces réactives d'oxygène générées notamment par l'éthanol et la fumée du tabac. D'autres enzymes, tels les N-acetyl transférases (NAT) qui sont sans relation avec le métabolisme des œstrogènes ont cependant fait l'objet d'études en relation avec le risque de cancer du sein et les facteurs environnementaux.

Polymorphismes génétiques et cancer du sein

PMG des enzymes participant au métabolisme des œstrogènes

CYP17

La présence de polymorphismes pour ce gène est de 33 à 38 % chez les Caucasiens et 28 % chez les Chinois (Mucci et coll., 2001). Quatorze études ont été conduites entre 1997 et 2005. (revues dans Mitrunen et Hirvonen, 2003, Chang et coll., 2005). Deux études (Feigelson, et coll., 1999 ; Young et coll., 1999) ont montré une augmentation de risque significative liée à l'augmentation d'activité de l'enzyme induite par la substitution de la thymidine par la cytosine en position 1931 dans la région 5', chez les Asiatiques d'une étude multiethnique aux États-Unis (46 cas), et les femmes âgées de plus de 55 ans au Japon (total des cas 239). Dans deux autres études (Bergman-Jungestrom et coll., 1999 ; Spurdle et coll., 2000), l'augmentation de risque était à la limite de la significativité : Suède (109 cas) et Australie (369 cas). Les autres études étaient négatives.

CYP19

Le PMG porte sur un tétranucléotide (TTTA) qui peut altérer l'épissage de l'ARN messager. Sept différents allèles avec des répétitions de 7 à 13 ont été rapportés qui tous augmentent l'activité du *CYP19*. Les résultats de 7 études (de 1998 à 2003) et d'une méta-analyse (1999) ont été revus dans Mitrunen et Hirvonen (2003). On doit ajouter l'étude de Dialyna et coll. (2004). Quatre études montrent une augmentation de risque significative (une en Suède, deux populations caucasiennes aux États-Unis et une au Royaume-Uni) et 4 des résultats négatifs (Royaume-Uni, Japon, Allemagne et Grèce). La méta-analyse (qui ne comprend aucune des études négatives) conclut à une augmentation de risque significative (OR = 2,33 ; IC 95 % [1,36-4,17]) (Dunning et coll., 1999).

CYP1A1

Quatre mutations ont été décrites pour le *CYP1A1* résultant en une augmentation de l'activité et donc de l'activation des procancérogènes Le premier PMG décrit au codon 462 résulte en la substitution d'isoleucine par une valine (M2 ou CYP1A1*2C). La prévalence de la mutation varie largement avec les ethnies étant moins fréquente chez les Caucasiens que chez les Asiatiques. On ne retrouve pas d'effet direct des PMG CYP1A1*2A et CYP1A1*2C sur le risque de cancer du sein, sauf dans une population chinoise et afro-américaine (revue dans Mitrunen et Hirvonen, 2003). Une étude (Krajinovic et coll., 2001) au Canada portant sur 149 cas et 207 témoins a montré que le CYP1A1*4 était associé au cancer du sein (OR = 3,3 ; IC 95 % [1,1-10,7]). De même l'étude de Zhang et coll. (2004),

portant sur 374 cas et 406 témoins a mis en évidence un OR de 2,1 (IC 95 % [1,1-3,9]) et de 2,4 (IC 95 % [1,1-5,0]) chez les femmes ménopausées, présentant la mutation M2.

COMT

Une seule substitution de guanine par l'adénine dans l'allèle COMT-L (COMT présentant une substitution méthionine pour valine) entraîne une diminution d'activité de l'enzyme. Ce PMG a été recherché dans 8 études de 1997 à 2003 (revues dans Mitrunen et Hirvonen, 2003) et a été associé à une augmentation de risque significative dans les 163 cas d'une étude coréenne et chez les femmes ménopausées des 150 cas d'une étude taiwanaise. L'augmentation de risque était à la limite de la significativité chez les Caucasiennes ménopausées et les Caucasiennes non ménopausées de deux études américaines portant respectivement sur 181 et 215 cas.

SULT1A1

Le PMG de la SULT1A1 provient d'un SNP (guanine-adénine au nucléotide 638) résultant en la substitution d'une arginine par une histidine au codon 213, avec une baisse d'activité d'environ 15 %. Les SULT catalysent la sulfonation des œstrogènes pour former des sulfates d'œstrogènes hydrosolubles et inactifs, ce qui réduit l'exposition des tissus aux œstrogènes, donc potentiellement les risques de cancer du sein. Cependant, on a montré que la SULT1A1 peut activer certains procancérogènes tels les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les amines aromatiques hétérocycliques (AAH).

Deux études cas-témoins ont exploré la relation entre le PMG de la SULT1A1 et le cancer du sein (Tang et coll., 2003 ; Sillanpää et coll., 2005). La première (États-Unis) montre une augmentation de risque non significative (OR = 2,30 ; IC 95 % [0,90-5,90]) ; la deuxième (Finlande) ne montre pas de lien direct mais une possible interaction avec la parité.

GST

Il existe 5 classes de GST (α, μ, π, σ), chacune codée par un gène différent ou famille de gènes. Le *GSTM1* gène codant pour la classe μ peut présenter un PMG de délétion résultant en l'absence totale de l'enzyme correspondante chez l'homozygote. La prévalence de ce PMG varie suivant l'ethnie mais peut représenter jusqu'à 50 % chez les Caucasiens. Le *GSTT1* peut également présenter une délétion inactivante (11 à 18 % chez les Caucasiens), le *GSTP1* peut présenter un polymorphisme, mais il code alors pour une protéine active mais fonctionnellement différente.

Les résultats de 15 études (de 1993 à 2001) ont été revus dans Mitrunen et Hirvonen, (2003). On doit ajouter les études de Zheng T et coll. (2002), Zheng W et coll. (2002), Mc Cready et coll. (2004) et celle de Vogl et coll.

(2004). Quatre des études montrent une augmentation de risque significative chez les femmes présentant le *GSTM1* nul : une étude cas témoins (115/115) a été conduite chez des Caucasiennes aux États-Unis, plus particulièrement chez les femmes ménopausées et de surcroît obèses (OR = 2,50 ; IC 95 % [1,34-4,65]) et pour un indice de masse corporelle (IMC > 24,47, OR = 7,02 ; IC 95 % [2,79-17,7]) ; une autre en France, 361 cas et 437 témoins, seulement significative chez les femmes ménopausées (OR = 1,99 ; IC 95 % [1,19-3,32]) ; une autre étude en Finlande, 483 cas et 482 témoins, aussi chez les femmes ménopausées. (OR = 1,49 ; IC 95 % [1,03-2,15]) et la dernière au Canada (70 cas et 68 témoins ; OR = 2,20 ; IC 95 % [1,09-4,42]). Dans l'étude de Zheng T et coll. (2002) conduite aux États-Unis sur 338 cas et 345 témoins, le risque était augmenté pour la délétion GSTT1 (OR = 1,9 ; IC 95 % [1,2-2,9]) chez les femmes ménopausées. Dans l'étude de Zheng W et coll. (2002), conduite aux États-Unis sur 273 cas et 657 témoins ménopausées, le risque était augmenté si l'une des délétions GSTM1 ou GSTT1 était présente comparé aux femmes présentant les deux gènes actifs (OR = 1,6 ; IC 95 % [1,1-2,5]). L'étude de Vogl et coll. (2004) est une analyse de 7 études poolées qui conclut à l'absence de relation entre les PMGs des GST et le cancer du sein.

Un autre PMG a été décrit : GSTA1*B ayant une plus faible activité transcriptionnelle que l'allèle commun GSTA1*A. Une large étude cas-témoins (1 036/1 029) récente n'a pas mis en évidence d'effet direct de ce PMG (Ahn et coll., 2006). Mais, un aspect intéressant de cette étude, est la prise en compte d'un facteur alimentaire (les crucifères qui induisent l'activité de la GST) qui a montré que le risque de cancer du sein était augmenté chez les non ou faibles (1 fois/semaine ou moins) consommatrices de crucifères, porteuses de l'allèle GSTA1*B (OR = 1,73 ; IC 95 % [1,10-2,72]).

MnSOD

Le PMG consiste en une substitution cytosine par la thymidine au nucléide 47 qui entraine au niveau de l'enzyme la substitution de la valine par l'alanine. Chez le rat, l'enzyme présentant la substitution a une activité 30 à 40 % plus faible que l'enzyme non substitué. Sept publications ont rapporté l'effet de la MnSODVal-9Ala : 3 ont rapporté une association mais sur des études de faible puissance, alors que les études les plus larges ont montré des résultats négatifs. C'est le cas de l'étude la plus récente portant sur 1 034 cas et 1 084 témoins (Gaudet et coll., 2005).

PMG des enzymes ne participant pas au métabolisme des œstrogènes

NAT2

La N-acetyltransférase 2 (NAT2) est impliquée dans le métabolisme de différents xénobiotiques dont les amines aromatiques hétérocycliques de la

fumée du tabac et des viandes trop cuites. Cette enzyme agit selon 2 voies métaboliques opposées : l'une conduisant à l'activation des substrats (y compris des cancérogènes) par O-acétylation, et l'autre à une détoxication par N-acétylation. Deux variants alléliques ont été décrits et prédisent le phénotype NAT2 : les génotypes NAT2 au nucléotide 282 cytosine-thymidine et au 341 thymidine-cytosine.

Le phénotype rapide a été associé au cancer du sein dans une étude finlandaise sur 483 cas et 492 témoins OR = 1,32 ; IC 95 % [1,01-1,73]). L'association était plus forte dans le cas d'un stade II à IV (OR = 2,6 ; IC 95 % [1,29-5,24]).

En conclusion, la première des constatations est relative au manque de puissance de ces études[30], lié à la difficulté de réaliser l'identification des PMG dans de larges échantillons, d'où le faible nombre d'études. Ce n'est pas le cas des études portant sur le PMG de la MnSOD, pour lequel l'association avec le risque de cancer du sein paraît improbable.

Le *CYP19* est exprimé dans le tissu mammaire alors que le *CYP17* ne l'est pas, suggérant que le PMG du *CYP19* puisse être plus clairement incriminé. Les résultats des études portant sur la COMT, exprimée dans le tissu mammaire, ne sont pas concluants.

Enfin, les résultats portant sur des sous-groupes de population, qui de plus varient d'une étude à l'autre, doivent toujours être considérés avec précaution. Le seul effet cohérent en termes de sous population, serait celui du *GSTM1* nul chez les femmes ménopausées, cependant il n'est retrouvé que dans 5 des 12 études qui l'ont recherché.

Bibliographie

AHN J, GAMMON MD, SANTELLA RM, GAUDET MM, BRITTON JA, et coll. Effects of glutathione s-transferase a1 (GSTA1) genotype and potential modifiers on breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2006, **27** : 1876-1882

BERGMAN-JUNGESTROM M, GENTILE M, LUNDIN AC, WINGREN S. Association between CYP17 gene polymorphism and risk of breast cancer in young women. *Int J Cancer* 1999, **84** : 350-353

CHACKO P, JOSEPH T, MATHEW BS, RAJAN B, PILLAI MR. Role of xenobiotic metabolizing gene polymorphisms in breast cancer susceptibility and treatment outcome. *Mutat Res* 2005, **581** : 153-163

30. L'étude cas-témoin de Chacko et coll. (2005) n'a pas été retenue car d'une puissance trop faible, les résultats étaient basés sur des sous-populations de moins de 10 cas et témoins.

CHANG JH, GERTIG DM, CHEN X, DITE GS, JENKINS MA, et coll. CYP17 genetic polymorphism, breast cancer, and breast cancer risk factors: Australian breast cancer family study. *Breast Cancer Res* 2005, **7** : r513-r521

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet* 2001, **358** : 1389-1399

DIALYNA I, TZANAKIS G, DOLAPSAKIS G, TSATSAKIS A. A retranucleotid repeat polymorphism in the CYP19 gene and breast cancer susceptibility in a Greek population exposed and not exposed to pesticides. *Toxicology Letters* 2004, **151** : 267-271

DUNNING AM, HEALEY CS, PHAROAH PD, TEARE MD, PONDER BA, EASTON DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 843-854

FEIGELSON HS, COETZEE GA, KOLONEL LA, ROS RKS, HENDERSON BE. A polymorphism in the CYP17 gene increases the risk of breast cancer. *Cancer Res* 1999, **59** : 2825-2828

FORD D, EASTON DF, STRATTON M, NAROD S, GOLDGAR D, et coll. The breast cancer linkage consortium. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Human Genetics* 1998, **62** : 676-689

GAUDET MM, GAMMON MD, SANTELLA RM, BRITTON JA, TEITELBAUM SL, et coll. MnSOD val-9ala genotype, pro- and anti-oxidant environmental modifiers, and breast cancer among women on Long Island, New York. *Cancer Causes Control* 2005, **16** : 1225-1234

KRAJINOVIC M, GHADIRIAN P, RICHER C, SINNETT H, GANDINI S, et coll. Genetic susceptibility to breast cancer in French-Canadians: role of carcinogen-metabolizing enzymes and gene-environment interactions. *Int J Cancer* 2001, **92** : 220-225

MARTIN AM, WEBER BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Nat Cancer Institute* 2000, **92** : 1126-1135

MCCREADY D, ARONSON KJ, CHU W, FAN W, VESPRINI D, NAROD SA. Breast tissue organochlorine levels and metabolic genotypes in relation to breast cancer risk, Canada. *Cancer Causes Control* 2004, **15** : 399-418

MITRUNEN K, HIRVONEN A. Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. the role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutation Res* 2003, **544** : 9-41

MUCCI LA, WEDREN S, TAMINI RM, TRICHOPOULOS D, ADAMI HO. The role of gene-environment interaction in the aetiology of human cancer : examples from cancer of the large bowel, lung and breast. *J Int Med* 2001, **249** : 477-493

SILLANPÄÄ P, KATAJA V,ESKELINEN M, KOSMA VM, UUSITUPA M. Sulfotransferase 1a1 genotype as a potential modifier of breast cancer risk among premenopausal women. *Pharmacogenetics and Genomics* 2005, **15** : 749-752

SPURDLE AB, HOPPER JL, DITE GS, CHEN X, CUI J, et coll. CYP17 promoter polymorphism and breast cancer in Australian women under age 40 years. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92** : 1674-1681

TANG D, RUNDLE A, MOONEY L, CHO S, SCHNABEL F, et coll. Sulfotransferase 1a1 (SULT1A1), pha-dna adduct levels in breast tissue and breast cancer risk in a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2003, **78** : 217-222

VOGL FD, TAIOLI E, MAUGARD C, ZHENG W, PINTO LF, et coll. Glutathione s-transferases M1, T1, and P1 and breast cancer: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, **13** : 1473-1479

WACHOLDER S, HARTGE P, STRUEWIG JP, PEE D, MCADAMS M, et coll. The kin-cohort study for estimating penetrance. *Am J Epidemiol* 1998, **148** : 623-630

YOUNG JE, KURIAN KM, ANNINK C, KUNKLER IH, ANDERSON VA, et coll. A polymorphism in the CYP17 gene is associated with male breast cancer. *Br J Cancer* 1999, **81** :141-143

ZHANG Y, WISE JP, HOLFORD TR, XIE H, BOYLE P, et coll. Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome p-450 1a1 polymorphisms, and risk of breast cancer in Connecticut women. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 1177-1183

ZHENG T, HOLFORD TR, ZAHM SH, OWENS PH, BOYLE P, et coll. Cigarette smoking, glutathione-s-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, and breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2002, **13** : 637-645

ZHENG W, WEN WQ, GUSTAFSON DR, GROSS M, CERHAN JR, FOLSOM AR. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2002, **74** : 9-16

30

Facteurs de risque reconnus

Les études cliniques, animales et épidémiologiques, ont clairement démontré le caractère hormono-dépendant du cancer du sein et plusieurs facteurs relatifs au statut hormonal ont été trouvés associés au risque de cancer du sein (Kelsey et Horn-Ross, 1993). Ainsi, le risque de cancer du sein est accru par un âge précoce aux premières règles, la nulliparité, une première grossesse à terme et une ménopause tardives (Clavel-Chapelon et Gerber, 2002). L'exposition aux hormones endogènes, (*Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group*, 2002 ; Zeleniuch-Jacquotte et coll., 2004), de même que l'utilisation d'hormones exogènes sous forme de contraceptifs oraux (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 1996) ou de traitements hormonaux de la ménopause (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 1997 ; Fournier et coll., 2008), sont associés à une augmentation de risque de cancer du sein. Inversement, le risque de cancer du sein est diminué par un allaitement prolongé (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2002b). Les grossesses non menées à terme (fausses-couches, interruptions volontaires ou thérapeutiques de grossesse) n'influencent pas le risque de cancer du sein (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2004).

D'autres facteurs ont été associés à une modulation du risque de cancer du sein. Un antécédent de maladie bénigne du sein de type prolifératif multiplie le risque de cancer du sein par 2, voire 4 si l'hyperplasie est atypique (Cuzick, 2003). Les lésions du sein non prolifératives ne majorent pas le risque de cancer du sein. Avant la ménopause, le risque de cancer du sein est accru par une taille élevée et diminué par la surcharge pondérale. Après la ménopause, taille, corpulence et adiposité abdominale sont tous des facteurs de risque (van den Brandt, et coll., 2000 ; Friedenreich, 2001 ; IARC *Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies*, 2002 ; *Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group*, 2003). Une activité physique régulière permettrait de réduire le risque de cancer du sein (Friedenreich et Orenstein, 2002 ; Tehard et coll, 2006). La consommation d'alcool, même modérée, augmente le risque de cancer du sein, quel que soit le type de boisson (Longnecker, 1994 ; Smith-Warner et coll., 1998 ; Ellison et coll., 2001 ; *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2002a).

L'exposition aux radiations ionisantes, notamment au cours de l'adolescence, augmente le risque de cancer du sein (Tokunaga et coll., 1994). Le sein est en effet un des organes du corps humain les plus radio sensibles. Depuis maintenant plus de 50 ans, un très grand nombre d'études portant sur des conditions différentes d'exposition aux rayonnements ionisants a été réalisé. À quelques exceptions près, ces études constituent un ensemble cohérent permettant de cerner l'importance du risque de cancer du sein après irradiation de la population générale et les facteurs l'influençant. En revanche, il reste une incertitude importante concernant le risque pour les femmes porteuses de susceptibilités génétiques.

Données épidémiologiques concernant les irradiations

Survivantes des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki

L'étude des survivantes des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki reste la principale source d'information sur les effets cancérogènes des rayonnements ionisants. Cette étude porte sur 70 125 femmes suivies 45 ans en moyenne dans la dernière publication (Land et coll., 2003). La dose moyenne reçue par ces femmes était de 280 mGy (Land et coll., 2003). L'étude de l'incidence des cancers du sein a conduit aux résultats suivants. L'excès de risque relatif par Gy était en moyenne de 1,75 (IC 95 % [1,29 à 2,28]), c'est-à-dire que chaque Gy augmentait le risque de cancer du sein de 175 %. Pour 1 Gy, le risque relatif était de 2,75. La relation dose-effet était linéaire, l'excès de risque relatif pour 100 mGy étant égal à 0,175 (1,75 × 0,1), et le risque relatif pour 100 mGy égal à 1,175 (IC 95 % [1,129 à 1,228]). Ces facteurs de risque se traduisaient, en terme absolu, par un excès de 7,6 (IC 95 % [6,1 à 9,1]) cas par an pour 10 000 femmes ayant reçu un Gy. Le risque relatif était à peu près constant durant le temps suivant l'irradiation, une fois achevée la période de latence. Étant donné l'accroissement de l'incidence du cancer du sein avec l'âge atteint, ce risque relatif constant conduisait à une augmentation très importante de l'excès absolu de risque, c'est-à-dire du nombre de cas en excès. La sensibilité diminuait considérablement avec l'âge à l'irradiation. Ceci était vrai à la fois en terme multiplicatif (excès de risque relatif) et en terme additif (excès absolu de risque). Cette décroissance était particulièrement sensible après l'âge de 35-40 ans à l'irradiation.

Radiothérapie pour une pathologie bénigne

L'influence de la radiothérapie pour une pathologie bénigne sur le risque de cancer du sein a été étudiée dans 12 études principales, dont 4 centrées sur les femmes irradiées durant leur enfance. Deux très importantes études

suédoises incluant respectivement 9 675 (Furst et coll., 1988 ; 1989 et 1990) et 8 028 femmes traitées dans leur petite enfance pour un hémangiome, ont conduit à des résultats très différents. Dans la 1ère étude, la dose moyenne aux seins était de 390 mGy et 75 cancers du sein sont apparus après un suivi moyen de 39 ans, conduisant à un SIR égal à 1,2 (IC 95 % [1,0-1,5]) et à un excès de risque relatif par Gray égal à 2,25 (IC 95 % [0,6-5,6]) après 50 ans de suivi (Lundell et coll., 1996). Dans la seconde étude, cette dose était 2 fois plus faible, 150 mGy, et 44 cas de cancer du sein étaient apparus après un suivi moyen de 31 ans, conduisant à un SIR = 1,1 (IC 95 % [0,8-1,5]), sans relation dose-effet (Furst et coll., 1988). La différence avec la 1re étude était probablement due à un suivi moins long et à des doses plus faibles. Une méta-analyse des 2 études a été publiée conduisant à une estimation de l'ERR/Gy égale à 0,35 (IC 95 % [0,18-0,29]) (Lundell et coll., 1999). L'importance du suivi a été confirmée, dans une étude israélienne sur 5 541 femmes traitées dans leur enfance pour une teigne du cuir chevelu. La dose moyenne au sein était de 16 mGy, et 13 cancers du sein sont apparus (SIR = 1,35 ; IC 95 % [0,86-2,13]). Aucun excès n'était apparu durant les 30 premières années suivant la radiothérapie. Ensuite, après 30 ans de suivi, le risque était plus important, surtout chez les femmes âgées de 5 à 9 ans au moment de la radiothérapie (10 cas, RR = 12 ; IC 95 % [3,2-47]) (Modan et coll., 1989). Enfin, parmi les 1 201 femmes suivies 36 ans en moyenne après une radiothérapie pour une hypertrophie du thymus effectuée entre 1926 et 1957, 22 ont développé un cancer du sein, aucun n'étant apparu durant les 28 premières années. Ces femmes avaient un risque de développer un cancer du sein 3,6 fois (IC 95 % [1,8-7,3]) plus important que celles traitées sans radiothérapie (Hempelmann et coll., 1967 ; Hildreth et coll., 1985 et 1989).

À ce jour, 8 études ont cherché à préciser le risque de cancer du sein après radiothérapie pour une pathologie bénigne à l'âge adulte. Elles peuvent être classées en 4 grandes catégories, en fonction de la distance entre l'organe traité et le sein, et donc de la dose de rayonnement ionisant reçue au sein.

Dans 4 de ces études, incluant un total de près de 10 000 femmes, la pathologie ayant motivé la radiothérapie se situait dans la région pelvienne, la dose aux ovaires était élevée, et celle au sein était très faible, de 10 à 50 mGy. Aucune de ces 4 études n'a mis en évidence d'augmentation du risque de cancer de sein (Alderson et Jackson, 1971 ; Inskip et coll., 1990 ; Ryberg et coll., 1990 ; Ron et coll., 1994). L'effet des doses intermédiaires a été étudié dans une cohorte de 2 394 femmes traitées pour une spondylarthrose ankylosante (dose moyenne au sein = 590 mGy) (Weiss et coll., 1994) et une cohorte de 664 femmes traitées pour un ulcère gastro-duodénal (dose au sein non estimée, mais proche de 1 600 mGy) (Griem et coll. 1994), et aucune de ces 2 études n'a mis en évidence d'excès significatif de cancer du sein. Enfin, le risque de cancer du sein après radiothérapie pour une pathologie mammaire bénigne a été abordé dans deux études, portant sur 1 216 (Mattson et coll., 1993 et 1995) et 1 239 (Shore et coll., 1986) femmes

ayant reçu respectivement 5,8 Gy et 2,8 Gy en moyenne au sein, et chez lesquelles une augmentation d'un facteur de 3 à 4 du risque de cancer de sein a été mise en évidence. Une de ces études (Mattson et coll., 1993 et 1995) est actuellement la seule étude pour laquelle une relation entre la dose de radiation et le risque de cancer du sein a été mise en évidence chez des femmes de plus de 40 ans au moment de l'irradiation (38 cas, RR = 5,2 ; IC 95 % [3,1-8,5]), alors qu'aucun excès n'a été observé chez 1 874 femmes traitées sans radiothérapie pour des pathologies identiques (95 cas, RR = 1,0). Le suivi moyen de cette cohorte était de 29 années.

Examens radiologiques

Le risque associé aux examens radiologiques a été étudié dans 5 études, dont une était focalisée sur les examens reçus durant l'enfance.

Une augmentation du risque de cancer du sein a été observée chez 973 femmes américaines suivies durant 26 ans depuis l'âge de 12 ans en moyenne pour une scoliose par radioscopies répétées (12 cas ; SIR = 1,8 ; IC 95 % [1,0-3,0]), la dose moyenne au sein étant de 130 mGy (0 à 1 590). Le SIR était de 1,1 pour les femmes ayant reçu moins de 30 radioscopies, de 2,0 pour celles ayant reçu de 30 à 50 radioscopies, et de 3,1 pour celles qui en avaient eu plus de 50. Aucun cancer du sein n'était apparu dans les 15 premières années de suivi (Hoffman et coll., 1989). Une extension de cette étude a inclus 5 573 femmes suivies pour une scoliose diagnostiquée aux États-Unis entre 1912 et 1965 et suivies 41 ans en moyenne. La dose moyenne était de 108 mGy (0-1 400 mGy) délivrée durant 25 examens radiologiques en moyenne. Un total de 77 décès par cancer du sein a été observé, correspondant à un SMR de 1,69 ; (IC 95 % [1,3 à 2,1]). Une relation dose-effet a été mise en évidence, l'augmentation de risque relatif par Gy étant de 2,7 (IC 95 % [–0,2-9,3]) (Doody et coll., 2000).

Chez les adultes, la principale étude a inclus 31 917 femmes canadiennes suivies par radioscopies répétées durant le traitement d'une tuberculose. La dose moyenne au sein était de 890 mGy, et 167 décès par cancer du sein ont été observés, dans une publication datant de 1996 (Howe et McLaughlin, 1996). Par rapport à la population générale canadienne, ces femmes avaient 60 % de risque supplémentaire de décéder d'un cancer du sein (SMR = 1,6 ; IC 95 % [1,4 à 1,7]). La relation dose-effet était linéaire, le risque relatif décroissait fortement avec l'âge au moment des radioscopies répétées, mais était constant durant les 40 ans suivant ces examens (Howe et McLaughlin, 1996). Dans une cohorte similaire mais nettement plus faible de 4 940 femmes du Massachusetts suivies pour une tuberculose entre 1925 et 1954, 2 573 avaient fait l'objet de radioscopies répétées, avec une dose moyenne aux seins de 790 mGy. Parmi ces 2 573 femmes, 147 ont développé un cancer du sein, ce qui correspondait à un risque relatif de 1,3 (IC 95 % [1,1 à 1,5])

(Boice et coll., 1991). De même, dans une cohorte similaire de 1 742 femmes du Massachusetts suivies pour une tuberculose entre 1930 et 1956, les 1 044 femmes suivies par radioscopies répétées avaient reçu une dose moyenne aux seins de 0,96 Gy et avaient un risque relatif de cancer du sein 1,9 fois plus élevé (IC 95 % [1,2-2,8]) que les 698 qui n'avaient pas reçu de radioscopies répétées (Hrubec et coll., 1989). Finalement, dans une étude cas-témoins incluant 89 cas et 390 témoins du Danemark, suivies pour une tuberculose, traitées entre 1937 et 1954, aucun excès de cancers du sein n'a été associé à l'usage de radioscopies répétées (RR = 0,6 ; IC 95 % [0,2 à 1,4]). Cependant, et bien que cela ne soit basé que sur 7 cas de cancer du sein, les femmes qui avaient reçu plus de 1 Gy aux seins, avaient un risque plus élevé de cancer du sein que les autres (RR = 1,6 ; IC 95 % [0,4-6,3]) (Storm et coll., 1986).

Exposition professionnelle

Travailleurs des installations nucléaires de base

La proportion de femmes travaillant dans les centrales et autres installations nucléaires est faible. Les doses reçues dans ces installations, sont faibles et ont beaucoup diminué depuis les années 1970. Dans certaines études portant sur des travailleurs, un excès de risque de cancer du sein ou de décès par cancer du sein a été mis en évidence, mais aucune étude n'a permis de mettre en évidence de relation significative avec la dose de radiation. La principale source d'information actuelle provient d'une méta-analyse récemment publiée par le Centre International de recherche sur le cancer (Circ) sur la mortalité par cancer chez environ 600 000 travailleurs, dont seulement 41 000 femmes. La dose moyenne est de 4 mGy. Un total de 103 décès par cancer du sein a été enregistré dont 89 chez les femmes ayant reçu moins de 5 mGy et 4 chez celles ayant reçu plus de 20 mGy. L'excès de risque par 100 mGy était non significativement négatif ERR = –0,39 (IC 90 % [–0,90-1,21]) (Cardis et coll., 1995 et 2005 ; Thierry-Chef et coll., 2007 ; Vrijheid et coll., 2007).

Radiologues et techniciens radiologistes

Les doses de radiation reçues par les radiologues étaient élevées durant les années 1920 et 1930. Aux États-Unis, elles étaient par exemple de l'ordre du Sievert par an (Boice et coll., 2006). Dans les pays développés, elles ont baissé régulièrement par la suite, d'un facteur de près de 100, ceci jusqu'aux années 1970, mais étaient encore de l'ordre de 100 mGy vers 1950 et de 50 mGy dans les années 1960 (Berrington de Gonzalez, 2004). Dans les pays en voie de développement, cette baisse a eu lieu plus tard, et les doses sont longtemps restées plus élevées (Wang et coll., 2002).

Plusieurs études sur les radiologues ou les personnels des centres de radiologie ont été publiées ou actualisées récemment. Elles portent sur des populations

de taille quelquefois très importante, 150 000 personnes aux États-Unis (Mohan et coll., 2002 ; 2003) et 27 000 en Chine (Wang et coll., 2002), et 2 680 (Berrington et coll., 2001) en Angleterre, cette dernière ne portant que sur des hommes. À ce jour, aucune ne peut apporter d'information directe sur la forme de la relation dose-effet car elle ne comporte pas d'estimation individuelle des doses. Cependant, une reconstitution dosimétrique a récemment été publiée pour l'étude américaine (Simon et coll., 2006). Même sans reconstitution, ces études sont cependant extrêmement utiles dans le débat sur les effets des faibles doses car elles portent sur des niveaux de doses variables. Ces études montrent que les doses de l'ordre de 10 à 50 mGy par an reçues par les radiologues américains (Mohan et coll., 2002 et 2003) dans les années 1950 et ultérieurement n'ont pas augmenté le risque de cancer, de même pour les doses cumulées, de 80 mGy en moyenne, reçues par les radiologues chinois ayant commencé à travailler en 1970 ou après (Wang et coll., 2002). Ces résultats ont été confirmés pour le cancer du sein, organe particulièrement radiosensible : à ce jour, il n'a pas été mis en évidence d'excès de risque chez les américaines ayant commencé à travailler dans les cabinets de radiologie après 1960 (Doody et coll., 2000).

Personnels navigants

Le personnel navigant des compagnies aériennes est soumis à une exposition supplémentaire annuelle, estimée récemment entre 1,6 et 6 mGy (Zeeb et coll., 2003). Plusieurs études ont été publiées concernant ces personnels, mais nous ne les détaillerons pas individuellement car, étant donné le très faible niveau de dose annuelle, seule leur méta-analyse permet d'atteindre la puissance nécessaire pour être informative. Une méta-analyse de 8 de ces études a récemment été publiée, incluant 44 000 personnels volant, dont 33 000 femmes. Un excès non significatif de décès par cancer du sein a été mis en évidence, basé sur 59 décès : SMR = 1,11 (IC 95 % [0,82-1,48]). Aucune relation entre la durée de travail et le risque de décès par cancer du sein n'a pu être attribué aux spécificités de la vie reproductive chez ces femmes, âge élevé au 1er enfant et faible nombre d'enfants, qui augmentent le risque de cancer du sein (Zeeb et coll., 2003).

Irradiation naturelle ou accidentelle

Habitants des régions à niveaux élevés d'irradiation naturelle

Les habitants de certaines régions du monde sont soumis à une irradiation naturelle beaucoup plus forte que les 2,5 mGy moyens reçus en France. L'étude de ces habitants ne fait que commencer : 100 000 habitants de la province indienne du Kerala, soumis à jusqu'à 70 mGy par an (Nair et coll., 1999) ; les habitants de la région chinoise du Yangijang, soumis à 6,4 mGy par an en moyenne (Tao et coll., 2000 ; Wang et coll., 2002), les habitants

de la préfecture de Tottori au Japon (Ye et coll., 1998). Aucune de ces études n'a pour l'instant plus de 10 ans de suivi et elles portent toutes sur un nombre relativement faible de cancer du sein. Aucune n'a mis en évidence d'augmentation de risque de cancer dans ces populations, mais elles doivent être poursuivies suffisamment longtemps pour être plus puissantes et informatives.

Tchernobyl

Une étude géographique portant sur les zones les plus contaminées de Biélorussie et d'Ukraine, a montré une augmentation du risque de cancer du sein durant la période allant de 1997 à 2001 chez les femmes habitant dans les districts les plus contaminés (dose moyenne estimée à 40 mGy ou plus aux seins), par rapport à cette incidence dans les districts les moins contaminés. Le risque relatif était de 2,2 (IC 95 % [1,5-3,3]) en Biélorussie et de 1,8 (IC 95 % [1,1-2,9]) en Ukraine (Pukkala et coll., 2006). Ces résultats n'ont pas été confirmés par une étude géographique, sans estimation dosimétrique, comparant l'incidence des cancers du sein entre 1978 et 2003 chez les femmes de la région de Gomel, région de Biélorussie fortement contaminée par l'accident de Tchernobyl, à celle chez les femmes de la région de Vitebst, peu contaminée, qui n'a pas permis de mettre de évidence une différence entre les deux régions, une fois le facteur rural/urbain pris en compte (Dardynskaia et coll., 2006). Enfin, une étude géographique n'a pas permis de mettre en évidence d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes vivant dans les comtés les plus contaminés autour du site nucléaire d'Hanford (Boice et coll., 2006).

Les études médicales permettant de confirmer ou d'infirmer ces résultats n'existent pas car très peu de femmes reçoivent un traitement par l'iode 131 durant l'enfance. Cependant, la dose reçue aux seins lors de l'administration standard d'iode 131 pour le traitement d'un cancer de la thyroïde d'une femme jeune, soit 100 mCi (3,7 GBq) a été estimée à 230 à 370 mGy et les risques qui en découlent pourraient constituer un effet indirect important de l'accident de Tchernobyl (Travis et coll., 2006).

Prédispositions

L'identification des prédispositions génétiques au cancer du sein radio-induit et la quantification de l'interaction entre ces prédispositions et l'irradiation est un enjeu scientifique majeur, aux conséquences potentiellement très importantes en santé publique.

Une étude incluant 211 femmes n'ayant pas été encore traitées pour leur cancer du sein et 170 témoins, n'a pas mis en évidence de différence de radiosensibilité ou de réponse apoptotique entre les cas et les témoins, mais entre les cas ou témoins qui avaient une histoire familiale de cancer du sein et les autres (Docherty et coll., 2007).

Une étude de grande taille, portant sur 2 311 cas de cancer du sein et 2 022 témoins, a porté sur les polymorphismes de 4 gènes impliqués dans la réparation des lésions des cassures doubles brins de l'ADN : *XRCC3* (codon 241) Thr/Met, *NBS1* (codon 185), *XRCC2* (codon 188), et *BRCA2* (codon 372). Pris séparément, aucune interaction n'a été retrouvée chez les porteurs d'un variant d'un de ces gènes. En revanche, une relation très significative ($p < 0,0001$) a été mise en évidence entre le nombre de mammographies et le risque de cancer du sein chez les porteurs d'au moins 2 variants, alors que la relation n'était pas significative ($p = 0,86$) chez les femmes porteuses de 0 ou 1 variant (Millikan et coll., 2005). Ce résultat a été retrouvé dans une étude hollandaise de taille plus faible, portant sur 247 femmes ayant un cancer du sein, dont 169 après irradiation. Le risque de développer un cancer du sein était 2,5 fois (IC 95 % [1,03-6,1]) plus important chez les femmes ayant des mutations pour au moins un des gènes de la réparation des lésions de l'ADN (*BRCA1, BRCA2, CHEK2* et *ATM*) que chez les autres (Broeks et coll., 2007).

Dans une cohorte européenne de 1 601 femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1/2* dont 737 ont développé un cancer du sein, il a été montré qu'un seul examen radiologique du sein augmentait le risque de cancer du sein d'un facteur 1,54 (IC 95 % [1,1-2,1]), ce risque relatif étant de 1,97 (IC 95 % [1,2 à 2,9]) pour les femmes dont le cancer du sein était développé avant l'âge de 40 ans, et de 4,6 (IC 95 % [2,2 à 10,9]) pour celles exposées avant l'âge de 20 ans (Andrieu et coll., 2006). Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans une autre étude, mais elle était plus petite et les femmes étaient âgées (Goldfrank et coll., 2006).

Synthèse des résultats concernant les irradiations

Modèle global de risque

Une méta-analyse, de 8 études de cohortes, publiée récemment par Preston et coll. (2002), qui incluait 77 527 femmes ayant développé un total de 1 502 cancers du sein, a montré qu'il n'y avait pas de concordance entre les résultats des principales études. Bien que certaines des études inclues dans cette méta-analyse aient fait l'objet, à ce jour, d'une dosimétrie très approximative et très standardisée, qui en limite la pertinence, cette méta-analyse souligne qu'il est difficile, dans l'état actuel des connaissances, d'élaborer un modèle général de risque de cancer du sein radio-induit. Les points les plus importants sur lesquels il y avait une hétérogénéité significative entre les études étaient le coefficient de risque, le modèle de projection de risque dans le temps, et le modèle de risque, additif *versus* multiplicatif, par rapport au risque observé dans la population générale. Il y avait, en revanche, accord

entre les études pour le rôle de l'âge à l'irradiation et la relation dose-effet de type linéaire. Cette méta-analyse concluait aussi à une absence d'effet du fractionnement de la dose (voir plus loin).

Relation dose-effet

La relation entre la dose de radiation et le risque relatif de cancer du sein semble être linéaire. À ce jour, aucune étude n'a pu montrer de composante quadratique dans la relation dose-effet. Il n'y a donc pas, pour les faibles doses, de réduction du risque par unité de dose.

Âge à l'exposition

Le rôle de l'âge à l'exposition sur le risque de cancer du sein est maintenant bien établi. Toutes les études montrent que le risque relatif et l'excès absolu de risque, pour une même dose de radiation, sont beaucoup plus faibles si l'âge à l'exposition est plus élevé. Mise à part une étude suédoise (Mattsson et coll., 1993 et 2000), aucune étude n'a mis en évidence d'excès significatif de risque de cancer du sein chez des femmes âgées de plus de 40 ans au moment de l'exposition aux rayonnements ionisants, ceci quelles que soient les doses reçues.

Profil temporel de risque

Après une période de latence d'au moins 10 ans, le meilleur modèle de risque nous semble être, malgré les résultats de la méta-analyse de Preston (Preston et coll., 2002), un modèle multiplicatif de risque durant, au moins, les 40 années suivantes : par rapport au risque chez les femmes de la population générale de même âge, le risque est augmenté d'un facteur constant. Cependant, comme dans la population générale l'incidence du cancer du sein est extrêmement faible avant 30 ans d'âge, très peu de cancers du sein radio-induits apparaissent avant l'âge de 30 ans. Il s'ensuit une période de latence pratique d'au moins 20 ans pour les femmes âgées de 10 ans à l'irradiation et de 30 ans pour les femmes de moins de 5 ans au moment de l'irradiation.

Effet du débit de dose et du fractionnement

À ce jour, aucune étude sur le risque de cancer du sein après radiothérapie n'a comporté d'étude du rôle du fractionnement de la dose.

La source d'information la plus importante sur le rôle du débit et fractionnement de la dose vient de la comparaison des résultats obtenus sur les survivantes des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki avec ceux obtenus sur

les cohortes suivies par radioscopies répétées pour une tuberculose. Ce résultat est tout à fait spécifique : dans la même cohorte, il n'y avait aucun excès de décès par cancer, alors que la dose reçue aux poumons était du même ordre de grandeur que celle reçue aux seins. Une méta-analyse (Little et Boice, 1999 et 2003) incluant aussi des femmes traitées pour une mastose du post-partum, a montré que, pour la catégorie d'âge de 10 à 39 ans, le risque relatif par unité de dose était similaire dans les trois cohortes. Ce résultat implique que, dans l'intervalle de doses et de nombres de séances étudiés, la réduction du risque cancérogène avec le fractionnement de la dose, si elle existe, est très faible. Dans cette méta-analyse, la similarité du risque relatif observé dans ces 3 cohortes extraites de populations dont le taux de base d'incidence des cancers du sein est très différent, montrait que le modèle du risque relatif semble un modèle acceptable pour l'extrapolation du risque de cancer du sein radio-induit entre les populations.

Ces résultats ne doivent cependant pas être extrapolés hors de leur contexte. Ils ne s'appliquent probablement pas aux très faibles doses chez les adultes : à ce jour, aucune relation entre la dose de rayonnements ionisants et le risque de cancer du sein n'a pu être mise en évidence chez les personnels navigants, ni chez les femmes travaillant dans les installations nucléaires de base.

Mammographies

Plusieurs auteurs ont essayé de comparer les bénéfices et les risques du dépistage par mammographies en fonction de l'âge de début de dépistage, (Beemsterboer et coll., 1998 ; Mattsson et coll., 2000 ; Law et Faulkner, 2001 et 2002 ; Leon et coll., 2001 ; Brenner et coll., 2002 ; Berrington de Gonzalez et coll., 2005 ; Ferrer et coll., 2005 ; Hayes et coll., 2006 ; Pukkala et coll., 2006). D'une manière générale, les résultats quantitatifs dépendent des coefficients et des modèles de risque utilisés ainsi que des hypothèses concernant l'efficacité du dépistage et les variations d'agressivité des tumeurs en fonction de l'âge. Cependant, la plupart des auteurs concluent que le risque d'induction à long terme de cancer du sein dû à l'irradiation pendant les mammographies est supérieur au bénéfice du dépistage si celui-ci commence avant l'âge de 40 ans. Pour un âge de début de dépistage entre 40 et 50 ans, la plupart des auteurs considèrent que le bénéfice est nettement plus important que le risque, mais certains auteurs estiment que la question mérite d'être approfondie. Certains auteurs ont essayé de faire des estimations similaires pour les femmes porteuses de susceptibilité génétique au cancer du sein, et en ont conclu que le sens des résultats n'était pas modifié, mais que le bénéfice ou le détriment global était plus important (Berrington de Gonzalez et coll., 2005).

On peut cependant considérer que les modèles utilisés pour prendre en compte ces susceptibilités sont beaucoup trop simples et qu'il n'existe pas

encore de consensus suffisant sur l'interaction entre ces susceptibilités et les rayonnements ionisants pour intégrer ces susceptibilités dans les modèles de risque/bénéfice de dépistage.

En conclusion, le sein est un des organes du corps humain les plus radiosensibles. Les examens diagnostiques thoraciques répétés chez les jeunes filles augmentent le risque de cancer du sein, chez les femmes jeunes pour des doses cumulées aussi faibles que 130 mGy. D'une manière générale, la radiothérapie pour pathologie maligne, ainsi que les examens radiodiagnostiques répétés peuvent conduire à une augmentation du risque de cancer du sein, que ce soit dans l'enfance ou à l'âge adulte. La réduction de débit de dose ou le fractionnement de la dose ne réduit pas le risque, pour une même dose totale. En revanche, le risque diminue fortement avec l'âge à l'exposition aux rayonnements ionisants. À l'exception d'une seule d'entre elles, toutes les études épidémiologiques ont conclu à une absence ou à un très faible risque si l'exposition aux rayonnements ionisants a lieu à l'âge de 40 ans ou après.

Les études de risque ont conclu que le risque de cancer du sein à long terme induit par le dépistage par mammographies avant l'âge de 40 ans était très probablement supérieur au gain entraîné par celles-ci.

Les études sur les femmes porteuses de susceptibilité génétique au cancer du sein sont encore insuffisantes, mais elles semblent indiquer une radiosensibilité accrue de ces femmes.

Tableau 30.I : Principales études sur le risque de cancer du sein après irradiation

Référence	Type Effectifs	Origine et type d'irradiation	Âge à l'irradiation	Suivi	Dose moyenne (min-max) aux seins en Gray	Nb cancers du sein et ERR/Sv [IC 95 %]
Bombardements						
Land et coll., 2003	Cohorte 70 125	Bombardements atomiques : Rx, gamma, neutron	27 (0-90)	45 (5-45)	0,28 (0-6)	1 093 cas ERR/Sv = 1,75 [1,29-2,28]
Radiothérapies						
Alderson et coll., 1971	Cohorte 2 049	Radiothérapie pour saignements utérins (1946-1960) : Rx	? (30-59)	15	Pas de dosimétrie < 0,05	11 décès SMR = 0,57 [0,26-0,93]
Shore et coll., 1986	Cohorte 601	Radiothérapie pour mastose du post-partum (1940-1947) : Rx	28 (14-45)	29 (20-45)	2,8	56 cas RR = 3,2 [2,3-4,2] ERR/Sv = 0,42
Modan et coll., 1989	Cohorte 5 541 exposés	Radiothérapie pour teigne du cuir chevelu (1949-1959) : Rx	7,1 (1-15)	30 (26-39)	0,016	25 cas ERR/Sv = ? RR = 1,35 [0,86-2,13]
Hildreth et coll., 1989	Cohorte 1 201	Radiothérapie pour hypertrophie du thymus (1926-1957) : Rx	< 1 (0-1)	36 (29-60)	0,69	22 cas ERR/Sv = 2,39
Hoffman et coll., 1989	Cohorte 973	Radiographie durant le suivi de scoliose (1935-1965) : Rx	12 (< 5-20)	25 (3-> 30)	0,13 (0-1,59)	12 cas SIR = 1,82 [1,0-3,0]
Inskip et coll., 1990	Cohorte 4 153	Radiothérapie pour saignements utérins (1925-1965) : Radium 226	47 (13-88)	27 (< 60)	0,032 (0,016-0,050)	89 décès SMR = 1,01 [0,79-1,22]

Ryberg et coll., 1990	Cohorte 788	Radiothérapie pour pathologie utérine bénigne (1912-1977) : Rx, Radium 226	Adultes	28 (0-56)	Pas de dosimétrie < 0,05	18 cas RR = 0,92 [0,6-1,5]
Ron et coll., 1994	Cohorte 816	Radiothérapie pour infertilité ou aménorrhée (1925-1961) : Rx	29 (15-48)	35	0,011 (0,006-0,013)	18 décès SMR = 1,1 [0,6-1,7]
Weiss et coll., 1994	Cohorte 2 394	Radiothérapie pour spondylarthrite ankylosante (1935-1957) : Rx	? (3-60)	25 (1-57)	0,59 (0,07-1,27)	42 décès SMR = 1,07 [0,77-1,45]
Griem et coll., 1994	Cohorte 352	Radiothérapie pour ulcère gastro-duodénal (1937-1965) : Rx	46 (?)	21 (20-48)	1,6	11 décès RR = 1,82 [0,5-6,3]
Mattsson et coll., 1995	Cohorte 1 216	Radiothérapie pour fibroadénomatose et mastose (1925-1954) : Rx	40 (10-85)	22 (< 60)	5,8 (0,003-50)	183 cas RR = 3,58 [2,77-4,62] ERR/Sv = 0,35
Lundell et coll., 1999	Cohorte 17 202	Radiothérapie pour hémangiome cutané (1920-1965) : Rx, Radium 226, Phosphore 32	0,3 (0-16)	16 (3-46)	0,29 (0,01-36)	245 cas ERR/Sv = 0,35 [0,18-0,59]
Examens radiologiques						
Storm et coll., 1986	Cas/ témoins 89/390	Fluoroscopies durant le suivi d'une tuberculose (1937-1954)	25 (20-60)	30 (10-40)	0,27	89 cas Tous : RR = 0,6 [0,2-1,4] > 1Gy : RR = 1,6 [0,4-6,3]
Hrubec et coll., 1990	Cohorte 1 044	Fluoroscopies durant le suivi d'une tuberculose (1930-1956)	26 (6-66)	30	0,96	55 cas RR = 1,86 [1,2-2,8]
Boice et coll., 1991	Cohorte 2 573	Fluoroscopies durant le suivi d'une tuberculose (1925-1954)	24 (0-70)	30 (0-50)	0,79	147 cas SIR = 1,3 [1,1-1,5]
Howe et coll., 1996	Cohorte 31 917	Fluoroscopies durant le suivi d'une tuberculose (1950-1952)	26	31	0,89 (0-18,4)	167 décès SMR = 1,60 [1,37-1,67] ERR/Sv = 0,9
Doody et coll., 2000	Cohorte 5 573	Radiographie durant le suivi de scoliose (1912-1965) : Rx	10	41	0,108 (0-14)	77 décès ERR/Sv = 2,7 [–0,2-9,3]
Exposition professionnelle						
Zeeb et coll., 2003	Cohorte 33 000	Personnel navigant (1960-197)	Adultes (< 50)	15	0,0016 à 0,006/an	59 décès SMR = 1,11 [0,82-1,48] pas de relation durée-effet
Cardis et coll., 2006	Cohorte 41 000	Travailleuses du nucléaire	Adultes	13	0,004	103 décès RR = 0,61 [0,21-2,21] ERR/Sv = –3,9 [9,0-12,1]*
Irradiation naturelle ou accidentelle						
Ye et coll., 1998	Cohorte Environ 1 500	Irradiation tellurique élevée	58 (0-90)	14	0,007/an	6 cas SIR = 0,55 [0,20-1,20]
Tao et coll., 2000	Cohorte Environ 65 000	Irradiation tellurique élevée	26 (0-90)	16	0,006/an	10 cas SIR = 0,56 [0,22-1,42]
Pukkala et coll., 2006	Cohorte	Accident de Tchernobyl : population vivant dans les zones exposées (1986)	Adultes	14	50 mSV	34 cas RR = 2,24 [1,51–3,32]

Bibliographie

ALDERSON MR, JACKSON SM. Long term follow-up of patients with menorrhagia treated by irradiation. *Br J Radiol* 1971, **44** : 295-298

ANDRIEU N, EASTON DF, CHANG-CLAUDE J, ROOKUS MA, BROHET R, et coll. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol* 2006, **24** : 3361-3366

BARAL E, LARSSON LE, MATTSSON B. Breast cancer following irradiation of the breast. *Cancer* 1977, **40** : 2905-2910

BEEMSTERBOER PMM, WARMERDAM PG, BOER R, DE KONING HJ. Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen* 1998; **5** : 81-87

BERRINGTON A, DARBY SC, WEISS HA, DOLL R. 100 years of observation on British Radiologists: mortality from cancer and other causes 1987-1997. *Br J Radiology* 2001, **74** : 507-519

BERRINGTON DE GONZALEZ A, DARBY S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004, **363** : 345-351

BERRINGTON DE GONZALEZ A, REEVES G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer* 2005, **93** : 590-596

BHATIA S, ROBISON LL, OBERLIN O, GREENBERG M, BUNIN G, FOSSATI-BELLANI F, MEADOWS AT. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996, **334** : 745-751

BOICE JD JR, MUMMA MT, BLOT WJ. Cancer mortality among populations residing in counties near the Hanford site, 1950-2000. *Health Phys* 2006, **90** : 431-445

BOICE JD JR, PRESTON D, DAVIS FG, MONSON RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res* 1991, **125** : 214-222

BRAESTRUP CB. Past and present radiation exposure to radiologists from the point of view of life expectancy. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 1957, **78** : 988-992

BRENNER DJ, SAWANT SG, HANDE MP, MILLER RC, ELLISTON CD, et coll. Routine screening mammography: how important is the radiation risk side of the benefit–risk equation? *Int J Radiat Biol* 2002, **78** : 1065-1067

BROEKS A, BRAAF LM, HUSEINOVIC A, NOOIJEN A, URBANUS J, et coll. Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: a case only study. *Breast Cancer Res* 2007, **9** : R26

CARDIS E, GILBERT ES, CARPENTER L, HOWE G, KATO I, et coll. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 1995, **142** : 117-132

CARDIS E, VRIJHEID M, BLETTNER M, GILBERT E, HAKAMA M, et coll. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Br Med J* 2005, **331** : 77-80

CARDIS E, KREWSKI D, BONIOL M, DROZDOVITCH V, DARBY SC, et coll. Estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2006, **119** : 1224-1235

CARDIS E, VRIJHEID M, BLETTNER M, GILBERT E, HAKAMA M et coll. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 2007, **167** : 396-416

CLAVEL-CHAPELON F, GERBER M. Reproductive factors and breast cancer risk: do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Research and Treatment* 2002, **72** : 107-115

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996, **347** : 1713-1727

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997, **350** : 1047-1059

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *British Journal of Cancer* 2002a, **87** : 1234-1245

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002b, **360** : 187-195

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004, **363** : 1007-1016

CUZICK J. Epidemiology of breast cancer selected highlights. *Breast* 2003, **12** : 405-411

DARBY SC, REEVES G, KEY T, DOLL R, STOVALL M. Mortality in a cohort of women given X-ray therapy for metropathia haemorrhagica. *Int J Cancer* 1994, **56** : 793-801

DARDYNSKAIA I, IMREY PB, OKEANOV A, HRYHORCZUK D. Breast cancer trends in two oblasts of Belarus and the Chernobyl accident. *Int J Occup Environ Health*. 2006, **12** : 415-422

DOCHERTY Z, GEORGIOU A, LANGMAN C, KESTERTON I, ROSE S, et coll. Is chromosome radiosensitivity and apoptotic response to irradiation correlated with cancer susceptibility? *Int J Radiat Biol*. 2007, **83** : 1-12

DOODY MM, FREEDMAN DM, ALEXANDER BH, HAUPTMANN M, MILLER JS, et coll. Breast cancer incidence in US radiologists technologists *Cancer* 2006, **106** : 2707-2715

DOODY MM, LONSTEIN JE, STOVALL M, HACKER DG, LUCKYANOV N, LAND CE. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the US Scoliosis Cohort Study. *Spine* 2000, **25** : 2052-2063

ENDOGENOUS HORMONES AND BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Nat Cancer Institute* 2002, **94** : 606-616

ENDOGENOUS HORMONES AND BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Nat Cancer Institute* 2003, **95** : 1218-1226

FERRER S, RAMOS M, VILLAESCUSA JI, VERDÚ G, SALAS MD, CUEVAS MD. Modelling of the mammographic exposure conditions for radiological detriment study in the Valencian breast cancer screening programme. *Radiat Prot Dosi* 2005, **116** : 396-400

FOURNIER A, BERRINO F, CLAVEL-CHAPELON F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008, **107** : 103-111

FRIEDENREICH CM, ORENSTEIN MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *Journal of Nutrition* 2002, **132** (suppl 11) : 3456S-3464S

FRIEDENREICH CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *European Journal of Cancer Prevention* 2001, **10** : 15-32

FURST CJ, LUNDELL M, HOLM LE, SILFVERSWÄRD C. Cancer incidence after radiotherapy for a skin hemangioma: a retrospective cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1988, **80** :1387-1392

FURST CJ, LUNDELL M, HOLM LE. Tumors after radiotherapy for skin hemangioma in childhood. A case- control study. *Acta Oncol* 1990, **29** : 557-562

FURST CJ, SILFVERSWARD C, HOLM LE. Mortality in a cohort of radiation treated childhood skin hemangiomas. *Acta Oncol* 1989, **28** : 789-794

GOLDFRANK D, CHUAI S, BERNSTEIN JL, RAMON Y CAJAL T. et coll. Effect of mammography on breast cancer risk in women with mutation in BRCA1 or BRCA2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006, **15** : 2311-2313

GRIEM ML, KLEINERMAN RA, BOICE JD JR, STOVALL M, SHEFNER D, LUBIN JH. Cancer following radiotherapy for peptic ulcer. *J Natl Cancer Inst*. 1994, **86** : 842-849

HEMPELMANN L, PIFER JW, BURKE GJ, TERRY R, AMES WR. Neoplasms in persons treated with x-rays in infancy for thymic enlargement. A report on the third follow-up survey. *J Natl Cancer Inst* 1967, **38** : 317-41

HEYES GJ, MILL AJ, CHARLES MW. Enhanced biological effectiveness of low energy X-rays and implications for the UK breast screening programme. *Br J Radiol* 2006, **79** : 195-200

HILDRETH NG, SHORE RE, DVORETSKY PM. Risk of extrathyroid tumors following radiation treatment in infancy for thymic enlargement. *Radiat Res* 1985, **102** : 378-391

HILDRETH NG, SHORE RE, DVORETSKY PM. The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med*. 1989, **321** : 1281-1284

HOFFMAN DA, LONSTEIN JE, MORIN MM. Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic X rays. *J Natl Cancer Inst* 1989, **81** : 1307-1312

HOWE GR, MCLAUGHLIN J. Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. *Radiat Res* 1996, **145** : 694-707

HRUBEC Z, BOICE JD, MONSON RR, ROSENSTEIN M. Breast Cancer after multiple chest fluoroscopies : second follow-up of Massachusetts Women with Tuberculosis. *Cancer Res* 1989, **49** : 229-234

IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CANCER-PREVENTIVE STRATEGIES. Weight Control and Physical Activity. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2002

INSKIP PD, MONSON RR, WAGONER JK, STOVALL M, DAVIS FG, et coll. Cancer mortality following radium treatment for uterine bleeding. *Radiat Res* 1990, **123** : 331-344

KELSEY JL, HORN-ROSS PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993, **15** : 7-16

LAND CE, TOKUNAGA M, KOYAMA K, SODA M, PRESTON DL, et coll. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990. *Radiat Res* 2003, **160** : 707-717

LAW J, FAULKNER K. Cancers detected and induced, and associated risk and benefit, in a breast screening programme. *Br J Radiol* 2001, **74** : 1121–1127

LAW J, FAULKNER K. Two-view screening and extending the age range: the balance of benefit and risk. *Br J Radiol* 2002, **75** : 889-894

LEON A, VERDU G, CUEVAS MD, SALAS MD, VILLAESCUSA JI, BUENO F. Study of radiation induced cancers in a breast screening programme. *Radiat Prot Dosi* 2001, **92** : 19-30

LITTLE MP, BOICE JDJ. Comparison of breast cancer incidence in the Massachusetts tuberculosis fluoroscopy cohort and in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1999, **151** : 218-224

LITTLE MP, BOICE JD. Analysis of breast cancer in the Massachusetts TB fluoroscopy cohort and in the Japanese A-bomb survivors, taking account of dosimetric error and curvature in the A-bomb dose response: absence of evidence of reduction of risk following fractionated irradiation. *Int J Low Radiation* 2003, **1** : 88-101

LONGNECKER MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes and Control* 1994, **5** : 73-82

LUNDELL M. Estimates of absorbed dose in different organs in children treated with radium for skin hemangioma. *Radiat Res* 1994, **140** : 327-33

LUNDELL M, HOLM LE. Risk of solid tumors after irradiation in infancy. *Acta Oncol* 1995, **34** : 727-734

LUNDELL M, MATTSSON A, HAKULINEN T, HOLM LE. Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res* 1996, **145** : 225-230

LUNDELL M, MATTSSON A, KARLSSON P, HOLMBERG E, GUSTAFSSON A, HOLM LE. Breast cancer after radiotherapy in infancy : a pooled analysis of two cohorts of 17,2002 infants. *Radiat Res* 1999, **151** : 626-632

MATTSSON A, RUDÉN BI, HALL P, WILKING N, RUTQVIST LE. Radiation-induced breast cancer: long-term follow-up of radiation therapy for benign breast disease. *J Natl Cancer Inst* 1993, **85** : 1679-1685

MATTSSON A, RUDÉN BI, PALMGREN J, RUTQVIST LE. Dose- and time-response for breast cancer risk after radiation therapy for benign breast disease. *Br J Cancer* 1995, **72** : 1054-1061

MATTSSON A, LEITZ W, RUTQVIST LE. Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life. *Br J Cancer* 2000, **82** : 220-226

MILLIKAN RC, PLAYER JC, RENE DE COTRET A, TSE CK, KEKU T. Polymorphisms in DNA Repair Genes, Medical Exposure to Ionizing Radiation, and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 2326-2334

MODAN B, CHETRIT A, ALFANDARY E, KATZ L. Increased risk of breast cancer after low-dose irradiation. *Lancet* 1989, **1** : 629-631

MOHAN AK, HAUPTMANN M, LINET MS, RON E, LUBIN JH, et coll. Related Articles, Breast cancer mortality among female radiologic technologists in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 943-948

MOHAN AK, HAUPTMANN M, FREEDMAN DM, RON E, MATANOSKI GM, et coll. Cancer and other causes of mortality among radiologic technologists in the United States. *Int J Cancer* 2003, **103** : 259-267

NAIR KM, NAMBI KSV, SREEDEVI AMMA N, GANGADHARAN P, JAYALEKHMI P, et coll. Population study in the high natural background radiation area in Kerala, India. *Radiat Res* 1999, **152** : 145-148

PRESTON DL, MATTSSON A, HOLMBERG E, SHORE R, HILDRETH NG, BOICE JD JR. Radiation effects on breast cancer risk: A pooled analysis of eight Cohorts. *Radiat Res* 2002, **158** : 220-235

PUKKALA E, KESMINIENE A, POLIAKOV S, RYZHOV A, DROZDOVITCH V, et coll. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2006, **119** : 651-658

RAMOS M, FERRER S, VILLAESCUSA JI, VERDÚ G, SALAS MD, CUEVAS MD. Use of risk projection models to estimate mortality and incidence from radiation-induced breast cancer in screening programs. *Phys Med Biol* 2005, **50** : 505-520

RON E, BOICE JD, HAMBURGER S, STOVALL M. Mortality following radiation treatment for infertility of hormonal origin or amenorrhea. *Int J Epidemiol* 1994, **23** : 1165-1173

RYBERG M, LUNDELL M, NILSSON B, PETTERSSON F. Malignant disease after radiation treatment of benign gynaecological disorders. A study of a cohort of metropathia patients. *Acta Oncol* 1990, **29** : 563-567

SHORE RE, HILDRETH N, WOODARD E, DVORETSKY P, HEMPELMANN L, PASTERNACK B. Breast cancer among women given x-ray therapy for acute postpartum mastitis. *J Nat Cancer Inst* 1986, **77** : 689-696

SIGURDSON AJ, DOODY MM, RAO RS, FREEDMAN DM, ALEXANDER BH, et coll. Cancer incidence in the US radiologic technologists health study, 1983-1998. *Cancer* 2003, **97** : 3080-3089

SIMON SL, WEINSTOCK RM, DOODY MM, NETON J, WENZL T, et coll. Estimating historical radiation doses to a cohort of U.S. radiologic technologists. *Radiat Res* 2006, **166** : 174-192

SMITH-WARNER SA, SPIEGELMAN D, YAUN SS, VAN DEN BRANDT PA, FOLSOM AR, et coll. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *Journal of the American Medical Association* 1998, **279** : 535-540

STORM HH, IVERSEN E, BOICE JDJ. Breast cancer following multiple chest fluoroscopies among tuberculosis patients. A case-control study in Denmark. *Acta Radiol Oncol* 1986, **25** : 233-238

TAO Z, ZHA Y, AKIBA S, SUN Q, ZOU J, et coll. Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. *J Radiat Res (Tokyo)* 2000, **41** : 31-41

TEHARD B, FRIEDENREICH CM, OPPERT JM, CLAVEL-CHAPELON F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, **15** : 57-64

THIERRY-CHEF I, MARSHALL M, FIX JJ, BERMANN F, GILBERT ES, et coll. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: study of errors in dosimetry. *Radiat Res* 2007, **167** : 380-395

TOKUNAGA M, LAND CE, TOKUOKA S, NISHIMORI I, SODA M, AKIBA S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiation Research* 1994, **138** : 209-223

TRAVIS CC, STABIN MG. Ablation treatment in young females after Chernobyl accident. *J Nucl Med* 2006, **47** : 1723-1727

VAN DEN BRANDT PA, SPIEGELMAN D, YAUN SS, ADAMI HO, BEESON L, et coll. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000, **152** : 514-527

VRIJHEID M, CARDIS E, BLETTNER M, GILBERT E, HAKAMA M, et coll. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk Among Radiation Workers in the Nuclear Industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat Res* 2007, **167** : 361-379

WANG JX, ZHANG LA, LI BX, ZHAO YC, WANG ZQ, et coll. Cancer incidence and risk estimation among medical x-ray workers in China, 1950-1995. *Health Phys* 2002, **82** : 455-466

WEISS HA, DARBY SC, DOLL R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer* 1994, **59** : 327-338

YE W, SOBUE T, LEE VS, TANOOKA H, MIFUNE M, et coll. Mortality an cancer incidence in Misasa, Japan, a spa area with elevated radon levels. *Jpn J Cancer Res* 1998, **89** : 789-796

ZEEB H, BLETTNER M, LANGNER I, HAMMER GP, BALLARD TJ, SANTQUILANI M et coll. Mortality for cancer and other causes among airline cabin attendants in Europe: a collaborative cohort study in eight countries. *Am J Epidemiol* 2003, **158** : 35-46

ZELENIUCH-JACQUOTTE A, SHORE RE, KOENIG KL, AKHMEDKHANOV A, AFANASYEVA Y, et coll. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *Brit J Cancer* 2004, **90** : 153-159

31

Facteurs de risque débattus

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme en France. L'incidence de ce cancer a augmenté régulièrement au cours des dernières décennies, mais le développement des pratiques de dépistage ne peut rendre compte à lui seul de cette augmentation. Globalement, les facteurs de risque connus, principalement liés à la vie hormonale et reproductive (âge précoce aux premières règles, parité, âge tardif à la première grossesse…) ne permettent d'expliquer qu'une minorité de cas (Madigan et coll., 1995 ; Rockhill et coll., 1998). Par ailleurs, la part attribuable aux facteurs génétiques n'est pas très élevée, les mutations sur les gènes *BRCA1/2* par exemple n'étant retrouvées que dans moins de 5 % des cas de cancer du sein. Les études de migrants ont également montré que l'incidence des cancers du sein s'aligne sur l'incidence du pays d'accueil en une ou deux générations (McPherson, 2000). Ces éléments suggèrent que d'autres facteurs, notamment d'origine environnementale ou liés au mode de vie, ont un rôle à jouer dans l'étiologie de ce cancer.

Bien que les facteurs de risque environnementaux du cancer du sein aient été peu explorés dans le cadre d'études épidémiologiques, de nombreux polluants pourraient contribuer au développement de tumeurs mammaires. Plus de 200 composés chimiques sont des cancérogènes mammaires reconnus chez l'animal (Rudel et coll., 2007). Des études de laboratoire ont également permis d'identifier près de 250 composés qui imitent ou qui interfèrent avec les œstrogènes naturels et qui peuvent stimuler la prolifération des cellules mammaires cancéreuses (Soto et coll., 1995). Ces substances, présentes en milieu professionnel ou dans l'environnement général, pourraient de la même façon affecter les tissus mammaires chez la femme. Plusieurs agents physiques comme les rayonnements électromagnétiques ou les perturbations du cycle nycthéméral liées au travail de nuit ont également été suspectés, sur la base de résultats épidémiologiques, de favoriser la survenue de cancers du sein.

Nous commentons ici les principales études épidémiologiques décrivant les liens entre cancer du sein et les facteurs de risque environnementaux suspectés. L'interprétation des résultats d'études épidémiologiques est parfois limitée

par l'absence de prise en compte des facteurs de confusion (parité, âge à la première grossesse) ou par une évaluation très grossière des expositions : c'est notamment le cas d'un grand nombre d'études portant sur les risques de cancer par profession, qui ne seront pas commentées ici de façon détaillée. Signalons aussi l'existence de quelques études portant sur les cancers du sein masculin. Elles permettent d'apporter un éclairage intéressant sur les facteurs de risque environnementaux ou professionnels, mais ont l'inconvénient de ne porter que sur un petit nombre de cas.

Composés organochlorés persistants

Les composés organochlorés incluent différents pesticides comme le DDT, ainsi que les Polychlorobiphényles (PCB) et les dioxines. Ces composés sont lipophiles et persistants dans l'environnement. Ils sont fréquemment détectés dans le sol, les aliments, le lait maternel. Le tissu adipeux constitue le lieu de stockage principal dans l'organisme, mais ils peuvent également être détectés dans le sérum. Ces substances chimiques sont suspectées d'être des facteurs de risque du cancer du sein du fait de leurs propriétés œstrogénomimétiques, mises en évidence à partir de tests de laboratoire (Soto et coll., 1995). Malgré leur très lente élimination (demi-vie de plusieurs années), leurs concentrations dans le sérum ou dans les tissus adipeux ont tendance à diminuer au cours du temps. Ces concentrations dépendent également du métabolisme propre à chaque individu et de différents paramètres qui influencent l'excrétion de ces composés comme l'allaitement ou les variations du poids corporel (Wolff et coll., 2005). Des dosages dans le sang ou dans les graisses ont été pratiqués dans de nombreuses études épidémiologiques destinées à mesurer le lien entre l'exposition à ces composés et le cancer du sein.

On distingue deux types principaux d'études épidémiologiques destinées à étudier le lien entre l'exposition à ces composés chimiques et le risque de cancer du sein : les études cas-témoins « nichées » au sein d'une cohorte prospective et les études cas-témoins de nature rétrospective.

Dans le premier type d'étude, les cas sont les femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué au fur et à mesure du suivi de la cohorte au cours du temps. Les témoins sont sélectionnés par tirage au sort parmi les femmes de la cohorte non atteintes d'un cancer au moment du diagnostic des cas. Des échantillons biologiques (sang ou biopsie de tissu adipeux) ont généralement été prélevés et congelés dès l'inclusion des sujets dans la cohorte et ont été conservés au cours du temps. Les niveaux de composés organochlorés mesurés à partir de ces échantillons biologiques sont donc ceux qui existaient plusieurs mois ou plusieurs années avant l'apparition du cancer,

c'est-à-dire à la phase d'initiation ou de promotion de la tumeur, correspondant à une période d'exposition supposée pertinente sur le plan étiologique.

Les études cas-témoins de nature rétrospective peuvent être réalisées en population générale ou en milieu hospitalier. Les témoins sont selon les cas des femmes non malades tirées au sort en population générale, ou des femmes atteintes d'une maladie bénigne du sein ou d'autres pathologies diagnostiquées dans les mêmes hôpitaux que les cas et disposant d'une biopsie de tissu mammaire. Dans toutes ces études, les organochlorés sont mesurés dans des tissus biologiques (sang ou graisses) prélevés au moment du diagnostic de cancer pour les cas et leurs témoins appariés. L'élimination extrêmement lente des résidus organochlorés de l'organisme permet toutefois de penser que les niveaux mesurés au moment du diagnostic constituent un marqueur valide d'exposition cumulée au cours des années passées. Ce point est cependant discutable.

Nous envisagerons successivement, en gardant ce découpage par type d'étude, les résultats concernant le risque de cancer du sein en rapport avec l'exposition au DDT/DDE, à d'autres pesticides organochlorés, aux PCB, et aux dioxines.

DDT / DDE

Au cours des quinze dernières années, de nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées au risque de cancer du sein en rapport avec les expositions aux pesticides organochlorés. Le pesticide le plus largement étudié est le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), utilisé pour la première fois au cours de la 2e guerre mondiale pour lutter contre les vecteurs du typhus et de la malaria. Cet insecticide a par la suite été largement utilisé en agriculture, puis son usage a été interdit aux États-Unis et dans de nombreux pays développés dont la France à partir du début des années 1970, du fait de son accumulation dans l'environnement et de son impact écologique. Le DDT est toujours utilisé dans plusieurs pays affectés par le paludisme, mais à des niveaux beaucoup plus faibles qu'auparavant, comme moyen de lutte contre les moustiques. Le principal produit de dégradation du DDT est le dichlorodiphényldichloroethylène (DDE) également persistant dans l'environnement. Celui-ci se concentre dans la chaîne alimentaire, et se retrouve dans les tissus adipeux chez les mammifères et les poissons. L'isomère p,p'-DDE représente le principal biomarqueur d'exposition utilisé dans les études épidémiologiques.

Plusieurs dizaines d'études ont ainsi examiné les associations entre les niveaux de DDT et de DDE mesurés dans le sérum ou les tissus adipeux et le cancer du sein. Les résultats concernant le p-p'-DDE des principales études réalisées sont résumés dans le tableau 31.I.

Tableau 31.I : Description des études portant sur le risque de cancer du sein en fonction des taux de p,p'-DDE mesuré dans le sérum ou dans les graisses

Référence Lieu	Années de prélèvement	Nombre de cas/témoins	Concentration moyenne[a] DDE (SD)					
			Cas	Témoins	Unité	OR [IC 95 %][b]	p tendance	Remarques
Cas-témoins dans cohorte, sérum								
Wolff et coll., 1993 New York	1985-1991	58/171	11,0 (9,1)	7,7 (6,8)	ng/ml[c]	3,68 [1,01-13,50]	0,04	
Krieger et coll., 1994 Californie								
Toutes	1964-1971	150/150	43,3 (25,9)	43,1 (23,7)	ppb[d]	1,33 [0,68-2,2]	0,43	
Blanches		50/50	35,7 (23,0)	35,0 (22,8)	ppb	2,38 [0,54-10,64]	0,24	
Noires		50/50	49,2 (28,6)	43,4 (21,2)	ppb	3,85 [0,93-16,05]	0,07	
Asiatiques		50/50	45,1 (24,5)	50,8 (24,7)	ppb	0,71 [0,23-2,18]	0,52	
Hunter et coll., 1997 Massachusetts	1989-1990	236/236	6,01 (4,56)	6,97 (5,99)	ppb	0,72 [0,37-1,40]	0,47	
Høyer et coll., 1998 Danemark	1976	240/477	np[e]			0,88 [0,56-1,37]	0,52	
Helzlsouer et coll., 1999	1974	346/346	11,5 (7,1)	13,6 (10,6)	ng/ml	0,50 [0,27-0,89]	0,02	Étude des interactions avec
Maryland	1989		7,9 (6,4)	9,7 (3,6)	ng/ml	0,53 [0,24-1,17]	0,08	gènes du métabolisme
	1974	346/346	1 699 (929)	1 920 (1 409)	ng/g[f]	0,73 [0,40-1,32]	0,13	*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*,
	1989		1 311 (1 037)	1 586 (1557)	ng/g	0,58 [0,29-1,17]	0,15	*COMT*, *CYP17*
Dorgan et coll, 1999 Missouri	1977-1987	105/208	np	16,3 (médiane)	ng/ml	0,8 [0,4-1,5]	0,77	
Høyer et coll., 2000 Danemark	1981-1983	155/274	1 168,9 cas et témoins		ng/g	1,4 [0,7-2,8]		
Wolff et coll., 2000b	1987-1992	148/295	6,95 (2,46)	7,27 (2,39)	ng/ml			
New York University		110/213[i]	977 (2,46)	1,097 (2,29)	ng/g	1,30 [0,51-3,35]	0,99	
ER négatif[g]		23/42	1 300 (1,79)	1 040 (2,14)	ng/g			
ER positif[h]		44/83	950 (2,41)	1 040 (2,16)	ng/g			

Ward et coll., 2000 Norvège	1973-1983	150/150	1 260	1 230	ng/g	1,2 (NA)		
Laden et coll., 2001b États-Unis	1997	238/238	768	817	ng/g	0,82 [0,49-1,37]	0,15	
Cohn et coll., 2007 États-Unis	1959-1967	129/129	DDE : 5100 cas et témoins DDT : 1400 cas et témoins		ng/g	0,9 [0,3-3,0] 5,4 [1,7-17,2]	0,90 < 0,01	femmes ayant moins de 14 ans en 1945
Cas-témoins dans cohorte, tissu adipeux								
Raaschou-Nielsen, 2005 Danemark	1993-1997	409/409	639,0	686,3	ng/g	0,7 [0,5-1,2]	0,29	Femmes ménopausées
Études cas-témoins, sérum								
Schecter et coll., 1997 Nord Vietnam	1994	20/20	12,17 (2,41)	16,67 (4,14)	ng/ml	1,14 [0,23-5,68]		
Lopez-Carrillo et coll., 1997 Mexico	1994-1996	141/141	562,5 (676,2)	505,5 (567,2)	ng/g	0,76 [0,41-1,42]		
Moysic et coll., 1998 État de New York	1986-1991	154/192	11,47 (10,49)	10,77 (10,64)	ng/g	1,34 (0,71-2,55)	0,25	
Jamais allaité		46/61	13,15 (11,65)	10,82 (10,91)	ng/g	1,83 [0,63-5,33]	0,24	
Déjà allaité		85/106	10,36 (8,97)	10,44 (10,43)	ng/g	1,28 [0,54-3,05]	0,44	
Olaya-Contreras et coll., 1998 Colombie	1995-1996	153/153	3,30 (4,12)	2,50 (3,60)	ng/ml	1,95 [1,10-3,52]	0,09	
Romieu et coll., 2000 Mexico	1990-1995	120/126	3 840 (5 980)	2 520 (1970)	ng/g	3,81 [1,14-12,80]	0,02	
Demers et coll., 2000 Québec	1994-1997	314/218 314/305	508,9 (491,1)	462,7 (447,7) 480,4 (408,1)	ng/g ng/g	1,36 [0,71-2,63] 1,00 [0,60-1,67]		
Mendonca et coll., 1999 Brésil	1995-1996	151/306	3,1	4,8	ng/ml	0,83 [0,40-1,6]	0,79	
Zheng et coll., 2000a Connecticut	1995-1997	475/502	460,1[b]	456,2	Ppb	0,96 [0,67-1,36]	0,58	
ER négatif		163/	435,1	np	ppb			
ER positif		140/	435,9	np	ppb			

Millikan et coll., 2000 Caroline du Nord	1993-1996							
Noires		292/270	1 960 (2 200)	1 690 (1 700)	ng/g	1,41 [0,87-2,29]		
Blanches		456/389	660 (800)	760 (1 200)	ng/g	0,98 [0,67-1,43]		
Wolff et coll., 2000a		175/355	4,1 (3,1)	4,3 (2,8)	ng/ml			
New York			610 (302)	660 (273)	ng/g	0,93 [0,56-1,50]	0,50	
Gammon et coll., 2002a	1996-1997	643/427	4,31 (2,84)	4,07 (2,68)	ng/ml			
Long Island			671,96 (2,76)	645,74 (2,59)	ng/g	1,20 [0,76-1,90]		
Pavuk et coll., 2003 Slovaquie	1997-1999	24/88				3,04 [0,65-14,3]		
Charlier et coll., 2004a Belgique	2001-2002	231/290	580 (580)	310 (350)	ng/g	2,21 [1,41-3,48]		
Gatto et coll., 2007 Etats-Unis	1995-1998	355/327	9,90 (12,84)	8,13 (7,78)	µg/l			Interaction statistiquement significative entre DDE et statut ER (risqué augmenté chez les ER+ mais NS)
Afro-Américaines			1,40 (1,54)	1,25 (1,26)	µg/g	1,02 [0,61-1,72]	0,74	
Études cas-témoins, tissu adipeux								
Unger et coll., 1984 Danemark	Début des années 1980	14/21	1 230 (630)	1 250 (760)	ppb			Pas d'association
Mussalo-Rauhamaa et coll., 1990 Finlande	1985-1986	44/33	0,96 (0,63)	0,98 (0,89) mg/kg				Pas d'association
Falck et coll., 1992 Connecticut	1987	20/20	2 200 (1 470)	1 487 (842) t-test p = 0,07	ng/g			Association significative
Dewailly et coll., 1994b Canada	1991-1992	/17		765,3 (526,9)	ng/g			
ER négatif		9/	608,9 (338,9)		ng/g			Pas d'association
ER positif		9/	2 132,2 (2 049,9)		ng/g			Taux plus élevés chez les cas
Djordjevic et coll., 1994 New York	Début des années 1990	5/5	379 (286)	160 (149)	ppb			

Güttes et coll., 1998 Allemagne	1993-1994	45/20	805	496	ng/g		0,02	
Liljegren et coll., 1998 Suède	1993-1995	35/43	767	1 026	ng/g	0,4 [0,1-1,2]		
Zheng et coll., 1999 Connecticut	1994-1997	304/186	736,5	736,5	ppb	0,9 [0,5-1,5]	0,46	
van't Veer et coll., 1997 Europe	1996	347/374	1 350 (médiane)	1,51	ng/g	0,48 [0,25-0,95]		
Aronson et coll., 2000 Canada	fin années 1990	217/213	693	596	ng/g	1,62 [0,84-3,11]		
Bagga et coll., 2000 Californie	1995-1996	73/73	709	800	ng/g	1,13 [0,79-1,60]		
Stellman et coll., 2000 Long Island	1994-1996	232/323	419	374	ng/g	0,74 (0,44-1,25)	0,30	
Woolcott et coll., 2001 Canada	1995-1997	217/213						Risque élevé pour les tumeurs ER+ / voir Aronson et coll., 2000
Ibarluzea et coll., 2004 Espagne	1996-1998	198/260	327	307	ng/g	1,22 [0,68-2,21]	0,40	
McCready et coll., 2004 Canada	1995-1997	70/69	1 241,8 (1 544,9)	616,1 (456,9)	ng/g	2,48 [1,08-5,71]		Polymorphismes gènes *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP3A4*, *GSTM1*, *GSTT1*. Risque lié au DDE augmenté dans le groupe GSTM1-null
Rubin et coll., 2006 Alaska	1983-1987	63/63	9,46	7,86	ppb	1,43 [0,46-4,47]		

[a] moyenne arithmétique, à défaut moyenne géométrique ou médiane ; [b] OR : *odds ratio* de cancer du sein pour la classe d'exposition la plus élevée par rapport à la classe d'exposition la plus basse (IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %) ; [c] ng/ml : nanogramme (10^{-9} gramme) par millilitre ; [d] ppb : unité de concentration équivalent à une partie par milliard (*part per billion*) ; [e] np : non précisé ; [f] ng/g : nanogramme par gramme de lipide ; [g] ER négatif : récepteurs œstrogènes négatif (*estrogen receptor*) ; [h] ER positif : récepteurs œstrogènes positif (*estrogen receptor*) ; [i] valeurs ajustées sur les lipides sériques

Les premières études explorant le lien entre le DDE et le risque de cancer du sein portaient sur des séries hospitalières de patientes avec et sans cancer du sein chez lesquelles les mesures de DDE ont été pratiquées à partir des biopsies de tissu adipeux disponibles (Unger et coll., 1984 ; Falck et coll., 1992 ; Dewailly et coll., 1994a ; Djordjevic et coll., 1994). Les résultats sont contrastés (tableau 31.I) mais leur interprétation est difficile du fait du petit nombre de cas (< 25 cas), et l'absence de prise en compte des facteurs reproductifs et hormonaux pouvant jouer un rôle de confusion. Les études publiées par la suite sont des études cas-témoins au sein de cohortes (Wolff et coll., 1993 ; Krieger et coll. 1994 ; Hunter et coll., 1997 ; Hoyer et coll., 1998 et 2000 ; Helzlsouer et coll., 1999 ; Dorgan et coll., 1999 ; Ward et coll., 2000 ; Wolff et coll., 2000a ; Laden et coll., 2001a ; Raaschou-Nielsen et coll., 2005 ; Cohn et coll., 2007) ou des études cas-témoins basées sur des témoins atteints de pathologies mammaires bénignes, d'autres témoins hospitaliers non cancéreux, ou des témoins de population générale (Schecter et coll., 1997 ; Lopez-Carrillo et coll., 1997 ; vant'Veer et coll., 1997 ; Guttes et coll., 1998 ; Liljegren et coll., 1998 ; Moysich et coll., 1998 ; Olaya-Contreras et coll., 1998 ; Mendonca et coll., 1999 ; Zheng et coll., 1999 ; Aronson et coll., 2000 ; Bagga et coll., 2000 ; Demers et coll., 2000 ; Romieu et coll., 2000 ; Stellman et coll., 2000 ; Zheng et coll., 2000a ; Millikan et coll., 2000 ; Wolff et coll., 2000a ; Woolcott et coll., 2001 ; Gammon et coll., 2002a ; Pavuk et coll., 2003 ; Charlier et coll., 2004b ; Ibarluzea et coll., 2004 ; McCready et coll., 2004 ; Gatto et coll., 2007).

Dans ces études, les mesures de DDT/DDE ont été effectuées dans le sérum (Wolff et coll., 1993 ; Krieger et coll. 1994 ; Hunter et coll., 1997 ; Lopez-Carrillo et coll., 1997 ; Schecter et coll., 1997 ; Hoyer et coll., 1998 ; Moysich et coll., 1998 ; Olaya-Contreras et coll., 1998 ; Dorgan et coll., 1999 ; Helzlsouer et coll., 1999 ; Mendonca et coll., 1999 ; Hoyer et coll., 2000 ; Millikan et coll., 2000 ; Romieu et coll., 2000 ; Ward et coll., 2000 ; Wolff et coll., 2000a et 2000b ; Zheng et coll., 2000 ; Demers et coll., 2000 ; Laden et coll., 2001 ; Gammon et coll., 2002 ; Pavuk et coll., 2003 ; Charlier et coll., 2004 ; Gatto et coll., 2007) ou dans les tissus adipeux (vant'Veer et coll., 1997 ; Guttes et coll., 1998 ; Liljegren et coll., 1998 ; Zheng et coll., 1999 ; Aronson et coll., 2000 ; Bagga et coll., 2000 ; Stellman et coll., 2000 ; Woolcott et coll., 2001 ; Ibarluzea et coll., 2004 ; McCready et coll., 2004 ; Raaschou-Nielsen et coll., 2005). Ces études ont été réalisées, quoiqu'à des degrés divers, avec une méthodologie plus satisfaisante pour le choix des témoins et permettent de prendre en compte des facteurs de confusion potentiels liés au risque de cancer du sein (tableau 31.I).

Parmi les études cas-témoins développées au sein de cohortes, l'étude de Wolff et coll. (1993) rapportait un risque de développer un cancer du sein près de 4 fois supérieur chez les femmes dans le quintile d'exposition au DDE

le plus élevé par rapport au quintile d'exposition le plus faible (OR = 3,68 ; IC 95 % [1,01-13,50]). À l'inverse, les études de même type publiées ultérieurement ne mettaient en évidence aucune augmentation significative du risque de cancer du sein associée à ce biomarqueur d'exposition. L'étude de Krieger et coll. (1994), effectuée en Californie et l'étude de Cohn et coll. (2007) méritent une attention particulière puisqu'il s'agit des seules études où les prélèvements sanguins ont été effectués avant l'interdiction du DDT aux États-Unis, et où les niveaux mesurés sont donc vraisemblablement les plus proches de l'exposition réellement subie. Dans l'étude de Krieger et coll (1994), aucune association nette entre le DDE et le cancer du sein n'a été observée. Il a également été rapporté des valeurs de DDE plus élevées chez les femmes noires que chez les femmes des autres groupes ethniques. Parmi les femmes noires, le *odds ratio* était sensiblement augmenté chez les femmes dans le tertile d'exposition le plus élevé par rapport aux femmes noires dans le tertile d'exposition le plus faible (OR = 3,85 ; IC 95 % [0,93-16,05]). Dans l'étude de Cohn et coll. (2007), des niveaux élévés de p,p'-DDT sont associés à un OR de cinq chez les femmes nées après 1931, ayant donc moins de 14 ans en 1945, année où le DDT a commencé à être largement utilisé aux Etats-Unis.

Comme les études de cohorte, les études cas-témoins en population n'ont généralement pas démontré l'existence d'une association significative entre le DDT ou DDE mesuré dans le sang ou dans les graisses et le cancer du sein. Deux études cas-témoins effectuées l'une en Colombie (Olaya-Contreras et coll., 1998) et l'autre au Mexique (Romieu et coll., 2000) constituent des exceptions et montrent des associations statistiquement significatives avec les taux de DDE sériques (tableau 31.I). Ce résultat est intéressant sachant que le DDT a encore été utilisé récemment dans ces pays pour la lutte anti-moustique et pour l'agriculture. Il faut toutefois noter que d'autres études conduites dans des pays où le DDT est d'utilisation récente ne confirment pas l'association entre l'exposition à cet insecticide et le cancer du sein (Lopez-Carrillo et coll., 1997 ; Schecter et coll., 1997 ; Mendonca et coll., 1999). Les seules études réalisées dans des pays occidentaux qui montrent des associations positives avec le cancer du sein sont deux études de petite taille réalisées en Allemagne (Guttes et coll., 1998) et au Canada (McCready et coll., 2004) ayant utilisé des témoins atteints d'une maladie bénigne du sein, dont l'interprétation est difficile.

Au total, bien que les résultats des études épidémiologiques indiquent globalement que les DDT et DDE mesurés dans le sang ou dans les graisses ne sont pas liés au risque de cancer du sein, ces conclusions doivent être nuancées fortement selon la période où les prélèvements ont été pratiqués. En effet, plusieurs études indiquent un lien avec le cancer du sein lorsque les mesures de DDT correspondent à des périodes de forte exposition, notamment

lorsque ces expositions surviennent chez des femmes jeunes (Cohn et coll., 2007). Ces résultats récents sont de nature à remettre en cause la conclusion généralement admise que l'exposition aux pesticides organochlorés ne constituent pas un facteur de risque majeur de cancer du sein.

Plusieurs études ont examiné l'association entre le cancer du sein et l'exposition au DDT/DDE selon que la tumeur présentait ou non des récepteurs aux œstrogènes (*Estrogen Receptor positive* ER+ ou *Estrogen receptor negative* ER-), ou bien en stratifiant selon le groupe ethnique, le statut ménopausique, l'existence ou non de périodes d'allaitement, ou la présence de certains polymorphismes génétiques.

Récepteurs aux œstrogènes

Dans l'une des premières études réalisées (Dewailly et coll., 1994b), la concentration de DDE dans le tissu graisseux mammaire étaient plus élevée chez les patientes avec une tumeur présentant des récepteurs aux œstrogènes (ER+) que chez les patientes avec tumeur ne présentant pas ces récepteurs (ER-) ou que chez les témoins. Un OR élevé associé aux tumeurs ER+ seulement a également été observé dans une étude récente (Gatto et coll., 2007), mais cette augmentation n'était pas significative. Bien que ces observations concordent avec l'hypothèse d'un risque élevé de cancer du sein liée à l'exposition à un composé chimique ayant des effets œstrogéniques, elle n'a pas été confirmée dans les autres études (van't Veer et coll., 1997 ; Hunter et coll., 1997 ; Liljegren et coll., 1998 ; Helzlsouer et coll., 1999 ; Wolff et coll., 2000b ; Zheng et coll., 2000).

Sous groupes ethniques

Dans l'étude de Krieger et coll. (1994) conduite aux États-Unis, les concentrations de DDT/DDE mesurées chez les femmes noires américaines à partir de prélèvements sanguins pratiqués entre 1964 et 1971, sont plus élevées en moyenne que chez les femmes des autres groupes ethniques. De plus, les OR pour le cancer du sein étaient élevés et proche de la limite de significativité chez les seules femmes noires. Dans l'étude récente de Gatto et coll. (2007) qui comporte le plus grand nombre de femmes de ce groupe ethnique, cette association entre cancer et DDT/DDE n'est pas confirmée. Elle porte toutefois sur des prélèvements effectués entre 1995 et 1998, c'est-à-dire de nombreuses années après l'interdiction du DDT aux États-Unis. Des erreurs de classement non différentiel sur l'exposition (c'est-à-dire de même ampleur chez les cas et les témoins) ont pu entraîner une diminution de la mesure d'association avec le cancer du sein dans cette dernière étude.

Statut ménopausique

Plusieurs études ont calculé les OR associés au DDE dans le cancer du sein en stratifiant sur le statut avant ou après ménopause (Olaya-Contreras et

coll., 1998 ; Lopez-Carrillo et coll., 1997 ; Schecter et coll., 1997 ; Helzlouer et coll., 1999 ; Aronson et coll., 2000 ; Romieu et coll., 2000). Aucune tendance cohérente permettant d'associer les niveaux de DDE au risque de cancer du sein en fonction du statut ménopausique ne se dégage de façon claire de ces études.

IMC et charge œstrogénique

Les pesticides organochorés et les PCBs étant stockés dans le tissu adipeux, Schildkraut et coll. (1999) ont proposé l'hypothèse selon laquelle l'IMC pourrait être un important modulateur du taux sérique de ces contaminants. Wolff et Anderson (1999) ont décrit un modèle pharmacodynamique dans lequel les femmes avec un IMC élevé auraient une charge corporelle en contaminants d'abord plus faible, puis après 15 ans, plus élevée que les femmes minces. Ibarluzea et coll. (2004) ont ajouté à la mesure des contaminants dans le tissu adipeux, celle de l'œstrogénicité liée aux contaminants. Celle-ci était associée au cancer du sein seulement chez les femmes minces. Cependant, dans cette étude, on n'a pas de notion de temporalité concernant l'exposition aux contaminants, les effectifs des sous-groupes sont faibles, et enfin, contrairement à l'ensemble des études, l'IMC n'apparaît pas comme un facteur de risque. Il est donc difficile d'apporter une conclusion sur l'effet modulateur du tissu adipeux et sur la charge œstrogénique qui peut lui être liée.

Allaitement

Le DDT et le DDE étant lipophiles et stockés dans les graisses mammaires, les femmes ayant allaité pourraient avoir une charge corporelle en organochlorés diminuée. Une étude cas-témoins a montré que le OR pour le cancer du sein associé au DDE était élevé chez les femmes n'ayant jamais allaité bien que cette augmentation ne soit pas significative, alors qu'aucune association n'était observée chez les femmes ayant déjà allaité (Moysich et coll., 1998). Cette observation n'a pas été confirmée par d'autres auteurs (Aronson et coll., 2000).

Polymorphismes génétiques

Un petit nombre d'études se sont attachées à décrire le rôle des polymorphismes génétiques dans le cancer du sein en relation avec l'exposition aux composés organochlorés. Les gènes examinés sont des gènes candidats impliqués dans le métabolisme de cancérogènes environnementaux et/ou dans le métabolisme des œstrogènes. Helzlhouer et coll. (1999) n'ont pas mis en évidence de relation entre les concentrations de DDE et de PCB totaux et le cancer du sein après stratification sur les polymorphismes des gènes *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1, COMT, CYP17*. Dans une étude cas-témoins portant sur 70 cas et 69 témoins hospitaliers, McCready et coll. (2004) ont examiné le

rôle de sept variants des gènes du cytochrome *P450 CYP1A1* (variants M1, M2, M4), *CYP1A2, CYP3A4* et sur des gènes *GSTM1* et *GSTT1*. Aucune interaction significative avec les concentrations de p,p'DDT et de p,p'DDE n'a été mise en évidence. Cette étude rapporte toutefois que le niveau élevé de DDT était associé à une augmentation significative de cancer du sein chez les femmes possédant l'allèle nul du gène *GSTM1* (OR = 3,70 ; IC 95 % [1,10-12,41]).

Autres pesticides

Plusieurs études ont examiné les liens entre le cancer du sein et des pesticides organochlorés autres que le DDT et le DDE mesurés dans le sérum ou dans les tissus adipeux. Les pesticides étudiés comprennent le bêta-HCH (hexachlorocyclohexane) (Demers et coll., 2000 ; Høyer et coll., 2000 ; Lopez-Carrillo et coll., 2002 ; Raaschou-Nielsen et coll., 2005), le HCB (hexachlorobenzène) (Lopez-Carrillo et coll., 2002 ; Charlier et coll., 2003 et 2004a ; Pavuk et coll., 2003 ; McCready et coll., 2004 ; Raaschou-Nielsen et coll., 2005), l'heptachlore-époxide (Ward et coll., 2000 ; Cassidy et coll., 2005), l'aldrine (Ibarluzea et coll., 2004), la dieldrine (Høyer et coll., 2001 ; Gammon et coll., 2002c), l'oxychlordane (Zheng et coll., 2000c ; Raaschou-Nielsen et coll., 2005), le cis-nonachlore (Aronson et coll., 2000 ; Raaschou-Nielsen et coll., 2005), le trans-nonachlore (Demers et coll., 2000 ; Wolff et coll., 2000a ; Zheng et coll., 2000c). La plupart de ces composés n'ont été pris en compte que dans un petit nombre d'études, et les associations éventuellement observées doivent donc être répliquées.

Dans une étude cas-témoins au sein d'une cohorte de femmes danoises, les moyennes de deux mesures sériques de dieldrine mesurée en 1976 et en 1983 (Hoyer et coll., 2001). Les auteurs ont rapporté une augmentation du risque de cancer du sein assortie d'une relation dose-effet pour les tumeurs ER- (OR = 7,6 ; IC 95 % [1,3-4,6] pour le quartile d'exposition le plus élevé), mais non pour les tumeurs ER+. Une interaction non significative entre le niveau de dieldrine et un variant génétique du gène *p53* a également été observée (Høyer et coll., 2002). En revanche, une étude sur Long Island, dans l'état de New York, ne mettait en évidence aucune augmentation de risque liée aux mesures de dieldrine (Gammon et coll., 2002c). Charlier et coll. ont rapporté des augmentations du risque d'un facteur 4 à 9 chez les femmes les plus exposées à l'hexachlorobenzène (Charlier et coll., 2003 et 2004a), mais Raaschou-Nielsen et coll. (2005) ont noté des risques relatifs inférieurs à 1. Globalement, peu d'études en rapport avec le risque de cancer du sein ont porté sur chacun des pesticides organochlorés autres que le DDT, et les résultats ne sont pas cohérents.

Polychlorobiphényles (PCB)

Les PCB (Polychlorobiphényles) constituent une famille de molécules chimiques de synthèse, proche de la famille des dioxines. Ces molécules ont été massivement utilisées depuis les années 1930 jusque dans les années 1970 comme lubrifiant, et pour la fabrication des transformateurs électriques et condensateurs en raison de leur ininflammabilité et de leurs caractéristiques diélectriques. Ils ont été utilisés dans les moteurs de pompes ou comme additifs d'huiles ou de produits de soudures, dans certains adhésifs, peintures et dans des papiers autocopiants. Les PCB sont des molécules très peu biodégradables et très solubles dans les huiles et dans les graisses végétales ou animales. Des niveaux élevés sont observés dans le lait maternel. Leur rejet dans l'environnement a entraîné des phénomènes de bioaccumulation, notamment dans les rivières contaminées par les rejets industriels. La consommation de poissons représente ainsi une source importante d'exposition chez l'être humain.

Une trentaine de publications ont exploré l'association entre les niveaux de PCB mesurés dans le sang ou dans les graisses et la survenue d'un premier diagnostic de cancer du sein (tableau 31.II).

Études cas-témoins dans des cohortes prospectives

La première étude de ce type portait sur 58 femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué dans les 6 mois suivant l'entrée dans la cohorte et sur 171 femmes témoins (Wolff et coll., 1993). Les risques relatifs étaient augmentés dans les différents quintiles d'exposition aux PCB totaux mesurés dans le sérum, par rapport au quintile d'exposition le plus faible, sans qu'une relation dose-risque soit apparente. Les études de même type réalisées par la suite aux États-Unis (Krieger et coll., 1994 ; Dorgan et coll., 1999 ; Helzlsouer et coll., 1999 ; Laden et coll., 2001), au Danemark (Hoyer et coll., 1998 et 2000) ou en Norvège (Ward et coll., 2000) , n'ont pas mis en évidence d'association entre les niveau de PCB dans le sérum et le risque de cancer du sein. Une étude de cohorte danoise (Raaschou-Nielsen et coll., 2005) où les PCB ont été mesurés dans les graisses de 409 femmes ayant un cancer du sein et de 409 témoins appariés n'a pas non plus mis en évidence de lien entre le cancer du sein et les niveaux de PCB.

Études cas-témoins

Globalement, comme on peut le voir dans le tableau 31.II, les résultats des études cas-témoins montrent des associations faibles ou inexistantes avec les PCB dosés dans le sang (Moysich et coll., 1998 ; Zheng et coll., 2000 ; Wolff et coll., 2000b ; Millikan et coll., 2000 ; Demers et coll., 2002 ; Gammon et coll., 2002 ; Lopez-Carrillo et coll., 2002 ; Pavuk et coll., 2003 ; Charlier et coll., 2004 ; Rubin et coll., 2006) ou dans les graisses (Aronson et coll., 2000 ;

Tableau 31.II : Études portant sur le risque de cancer du sein en fonction des taux de PCB totaux mesurés dans le sérum ou dans les graisses

Référence Lieu	Cas	Témoins	n cong[a]	PCB moyen (SD)		Unité	OR [IC 95 %][b]
				Cas	Témoins		
Études prospectives (cas-témoins dans cohorte), sérum							
Wolff et coll., 1993 New York, États-Unis	58	171	np	8,0 (4,1)	6,7 (2,9)	ng/ml[c]	4,4
Krieger et coll., 1994 San Francisco	150	150	np	4,4 (1,8)	4,8 (2,5)	ppb[d]	0,9 [0,5-1,8]
Dorgan et coll., 1999 Missouri, États-Unis	105	208	27	np[e]	370 (méd)	ng/g[f]	0,7 [0,3-1,5]
Helzlsouer et coll., 1999 Maryland, États-Unis	235	235	26	735 (645)	664 (323)	ng/g	1,1 [0,6-2,2]
Hoyer et coll., 1998 et 2000 Danemark	240	477	28	1 100 (médiane)		ng/g	1,1 [0,7-1,8]
Ward et coll., 2000 Norvège	150	150	37	776	807	ng/g	0,5
Wolff et coll., 2000a New York, États-Unis	148	295	np	683 (1,64)	663 (1,62)	ng/g	2,0 [0,8-5,4]
Laden et coll., 2001b États-Unis	370	370	21	544	543	ng/g	0,8 [0,5-1,5]
Études prospectives (cas-témoins dans cohorte), tissu adipeux							
Raaschou-Nielsen et coll., 2005 Danemark	409	409	18			ng/g	1,1 [0,7-1,7]
Études cas-témoins, sérum							
Moysich et coll., 1998 New York, États-Unis	154	192	73	4,3 (2,4)	4,1 (2,2)	ng/g	1,1 [0,6-2,2]
Millikan et coll., 2000 Caroline Nord, États-Unis							
Noirs	748	659	35	560 (400)	510 (400)		1,7 [1,0-3,0]
Blancs				380 (200)	380 (200)		1,0 [0,7-1,6]

Wolff et coll., 2000a New York, États-Unis	175	355	19	600 (1 880)	620 (1 860)	ng/g	0,9 [0,9-1,9]
Zheng et coll., 2000a Connecticut, États-Unis	475	502	9	733	747	ng/g	1,0 [0,7-1,3]
Demers et coll., 2002 Québec, Canada	314	523	14	54,1 (1,7)	51,0 (1,5)	ng/g	1,2 [0,8-1,9]
Gammon et coll., 2002a Long Island, États-Unis	646	429	24	387 (2)	392 (2)	ng/g	0,8 [0,5-1,3]
Lopez-Carillo et coll., 2002 Mexique	95	95					1,31 [0,33-5,21]
Pavuk et coll., 2003 Slovaquie	24	88	15	2 586	2 682	ng/g	0,42 [0,10-1,82]
Charlier et coll., 2004b Belgique	60	60		7,08	5,10	ppb	
Rubin et coll., 2006 Alaska	63	63		4,55	6,10	ppb	0,42 [0,07-2,38]
Études cas-témoins, tissu adipeux							
Aronson et coll., 2000 Canada	217	213	14	940	870	ppb	1,2 [0,6-2,3]
Stellman et coll., 2000 Long Island, États-Unis	232	223	14	295	257	ppb	1,0 [0,6-1,7]
Zheng et coll., 2000b Connecticut, États-Unis	304	186	9	479	494	ppb	0,7 [0,4-1,1]
Woolcott et coll., 2001 Ontario, Canada	217	213	14	102 (ER-) 92 (ER+)	87	ng/g	1,7 [0,8-3,9] (ER+) 1,3 [0,7-2,3] (ER-)
Lucena et coll., 2001 Espagne	69	65					9,6 [3,8-24,4] (PCB28)
McCready et coll., 2004 Toronto, Canada	70	69	14	107 (67)	92 (58)	Ng/g	1,09 [0,50-2,38]
Rusiecki et coll., 2004 New Haven, États-Unis	244	186	9				0,6 [0,3-1,3] (ER+PR+)

[a] Nombre de congénères de PCB mesurés ; [b] OR : *odds ratio* de cancer du sein pour la classe d'exposition la plus élevée par rapport à la classe d'exposition la plus basse (IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %) ; [c] ng/ml : nanogramme (10^{-9} gramme) par millilitre ; [d] ppb : unité de concentration équivalent à une partie par milliard (*part per billion*) ; [e] np : non précisé ; [f] ng/g : nanogramme par gramme de lipide

Stellman et coll., 2000 ; Zheng et coll., 2000 ; Woolcott et coll., 2001 ; Rusiecki et coll., 2004 ; Moysich et coll., 2004).

Plusieurs études ont également examiné l'association entre les PCB et le risque de récidive, la survie après le diagnostic ou l'agressivité de la tumeur. Ces études ne sont pas décrites ici.

Analyses par type de PCB

Aucune association n'a été observée dans les études utilisant les groupes de PCB suggérés par Wolff et coll. (2000b), en se basant sur le rôle des congénères dans l'induction enzymatique et sur certains aspects toxicologiques. Les résultats concernant les congénères des PCB étudiés individuellement (99, 105, 118, 138, 153, 156, 180, 183, 187) ne sont pas cohérents, et leur interprétation est compliquée par le fait que les niveaux biologiques des congénères sont fortement corrélés. Plusieurs auteurs ont également analysé les associations entre cancer du sein et exposition aux PCB en fonction du statut ménopausique, des récepteurs aux œstrogènes, de la parité, ou de l'allaitement, mais les résultats ne sont pas non plus concordants (Demers et coll., 2002).

Polymorphismes génétiques CYP1A1

Des études récentes se sont intéressées à l'effet modificateur d'un polymorphisme génétique du gène *CYP1A1* sur le lien entre PCB et cancer du sein. L'expression de *CYP1A1* est induite par les PCB et ce gène intervient dans le métabolisme des hormones stéroïdes et des hydrocarbures aromatiques polycycliques chez l'être humain. Quatre études ont ainsi rapporté une association entre le cancer du sein et les PCB, chez les femmes possédant le variant m2 sur le gène *CYP1A1* (substitution de l'isoleucine par la valine). À l'inverse, aucune association avec les PCB n'était observée chez les femmes ne possédant pas ce polymorphisme (Moysich et coll., 1999 ; Laden et coll., 2002 ; Zhang et coll., 2004 ; Li et coll., 2005). Li et coll. (2005) n'observent toutefois un tel résultat que dans le groupe des femmes non ménopausées. Ces études sont résumées dans le tableau 31.III. Ces résultats intéressants doivent être confirmés par des études réalisées avec des effectifs plus importants.

Autres polymorphismes génétiques

Dans l'étude danoise de Hoyer et coll. (2002), chez les femmes possédant un polymorphisme du gène suppresseur de tumeur p53, le quartile d'exposition le plus élevé d'exposition aux PCB était associé à une augmentation du risque de cancer du sein (OR = 3,0 ; IC 95 % [0,66-13,62]). Helzlsouer et coll. (1999) n'ont pas mis en évidence de relation entre les polymorphismes des gènes *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, *COMT*, *CYP17* et l'exposition aux

PCB. De nouvelles investigations sont nécessaires pour étudier les interactions gène-environnement en rapport avec l'exposition aux PCB. Dans une petite étude (McCready et coll., 2004) conduite au Canada citée plus haut, l'OR est augmenté mais non significativement pour deux congénères des PCB, le PCB99 (OR = 2,57 ; IC 95 % [0,78-8,43]) et le PCB 118 (OR = 2,41 ; IC 95 % [0,73-8,00]).

Les résultats rapportés ici sont plutôt cohérents et suggèrent fortement l'interaction de l'exposition aux PCBs et du polymorphisme m2 du C*YP1A1*. Les résultats sont tout à fait insuffisants pour la GST.

Tableau 31.III : Interaction PCB et polymorphisme m2 du gène *CYP1A1* dans le cancer du sein

Référence Pays Type d'étude	Cas/témoins	Exposition	*CYP1A1* ile:ile (type sauvage)		*CYP1A1* val:ile ou val:val (variant hétéro ou homozygote)	
			PCB bas OR [IC 95 %]	PCB élevé OR [IC 95 %]	PCB bas OR [IC 95 %]	PCB élevé OR [IC 95 %]
Moysich et coll., 1999 New York Cas-témoin	154/191	PCB bas : ≤ 3,72 ng/g PCB élevé : ≥ 3,73 ng/g serum	1,0 (réf)	1,08 [0,62-1,89]	0,88 [0,29-2,70]	2,96 [1,18-7,45] (19 cas et 12 témoins)
Laden et coll., 2002 Etats-Unis Cas-témoin cohorte NHS	293/293 ménopausées	PCB bas : < 670 ng/g PCB élévé : > 1 990 ng/g	1,0 (réf)	0,97 [0,57-1,67]	0,52 [0,20-1,36]	2,78 [0,99-7,82] (19 cas et 7 témoins)
Zhang et coll., 2004 Connecticut Cas-témoin	289/261 ménopausées	PCB bas : ≤ 610 ng/g PCB élevé : ≥ 611 ng/g	1,0 (réf)	1,1 [0,8-1,6]	1,8 [0,7-4,5]	4,3 [1,6-12,0] (21 cas et 5 témoins)
Li et coll., 2005 N Carolina Cas-témoin	200/167 non-ménopausées	PCB bas : ≤ 3,49 ng/ml PCB élevé : > 3,49 ng/ml	1,0 (réf)	0,6 [0,4-1,0]	0,3 [0,1-0,8]	2,1 [0,4-10,6] (6 cas et 2 témoins)

Dioxines

La famille des dioxines qui recouvre 211 congénères, avec deux sous-familles les dibenzo-p-dioxines polychlorées (PCDD) et les dibenzo-furanes polychlorés (PCDF) est reconnue comme appartenant aux pertubateurs endocriniens.

Parmi les 211 congénères, 17 sont considérés comme toxiques, et leur toxicité propre varie à l'inverse du nombre d'atomes de chlore dans la molécule : la tetra-chloro-dibenzo-dioxine (TCDD) et la penta-chloro-dibenzo-dioxine (PeCDD) sont 10 000 fois plus toxiques que l'octa-chloro-dibenzo-dioxine (OCDD) et l'octa chloro-dibenzo-furane (OCDF). On exprime la toxicité des dioxines (TEQ) en sommant les 17 congénères pondérés selon leur toxicité respective. Beaucoup de ces composés ont une activité œstrogénique, et sont cancérogènes chez l'animal. Seul le TCDD a été reconnu par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) comme cancérogène chez l'être humain (IARC, 1997).

Il existe peu d'études épidémiologiques et en particulier très peu dont la méthodologie permet de tirer des conclusions valides.

Études sans mesure de l'exposition

Deux études ont été conduites par le Circ sur des sujets exposés professionnellement dans des usines de production d'herbicides, qui peuvent être contaminées par de la TCDD, mais sans mesure directe de l'exposition. La première (Kogevinas et coll., 1993) a porté sur une cohorte internationale de 701 femmes et a analysé les données d'incidence et de mortalité. Vingt-neuf cas de cancers ont été déclarés, la majorité d'entre eux étant des cancers du sein. Si l'on considère les seules femmes exposées au TCDD, 9 cas de cancers sont apparus montrant une augmentation de risque, mais qui ne concernait pas le cancer du sein.

Dans leur deuxième étude (Kogevinas et coll., 1997), les auteurs ont analysé la mortalité d'une plus large cohorte d'hommes et de femmes (21 863) exposés professionnellement. Le SMR pour le cancer du sein féminin chez les femmes exposées au TCDD était de 2,16 (IC 95 % [0,99-4,10]) basé sur 9 décès.

La cohorte allemande de Manz et coll. (1991) de travailleurs d'une usine de fabrication d'herbicides avait un effectif beaucoup plus faible (399 femmes ; 28 d'entre elles étaient fortement exposées à la TCDD et 54 ont présenté un cancer). La mortalité par cancer du sein était augmentée (SMR = 2,15).

Ces résultats ne sont pas ajustés sur les facteurs de risque reproductifs connus du cancer du sein et sont d'interprétation difficile.

Études avec mesures de dioxines dans le tissu adipeux basées sur des études cas-témoins de nature rétrospective

Deux études cas-témoins ont mesuré le taux de PCDD dans le tissu adipeux (tableau 31.IV). Comme dans les études cas-témoins avec mesures de DDT et de PCB décrites ci-dessus, le dosage des dioxines constitue un indicateur d'exposition reflétant l'imprégnation à un moment donné, mais qui n'est pas nécessairement le plus pertinent sur le plan étiologique. Il s'agit d'études portant sur de faibles effectifs. La seule association avec le cancer du sein a été observée pour l'OCDD avec une faible augmentation (9 %) du risque de cancer du sein pour une augmentation de 100 pg/g de lipides de l'OCDD à la limite de la significativité (IC 95 % [0,95-1,25]). Il est étonnant que cette seule molécule non connue comme cancérogène, soit associée au cancer du sein, alors que 6 congénères (Hardell et coll, 1996) et 17 congénères (Reynolds et coll., 2005) ont été analysés dans chacune des études. L'OCDD, ayant une demi-vie plus longue que les autres PCDD (Reynolds et coll., 2005), pourrait témoigner d'une exposition très ancienne éventuellement à un moment critique pour le développement du cancer du sein.

Tableau 31.IV : Associations entre les niveaux d'OCDD et le cancer du sein

Références Pays	Cas/témoins	Prélèvement	OCDD Médiane (pg/g lipide)	Classe	OR [IC 95 %]
Hardell et coll., 1996 Suède	22/19 (maladie bénigne du sein)	Tissu adipeux mammaire	Cas : 598 (170-14 880) Témoins : 396 (103-1 847)	< 401 pg/g 401-1 000 pg/g > 1 000 pg/g Continu pour 100 pg/g	1,0 (ref)[a] 3,8 [0,4-39] 5,2 [0,4-72] 1,09 [0,95-1,25]
Reynolds et coll., 2005 États-Unis	79/52 (maladie bénigne du sein)	Tissu adipeux mammaire	Blancs non-hispaniques 388 (29,5-3 234) Autres 428 (161-3 293)	Tertile 1 Tertile 2 Tertile 3	1,00 (ref) [a] 1,22 [0,47-3,16] 1,62 [0,64-4,12]

[a] Valeur de référence

Études avec mesures de l'exposition aux dioxines dans le cadre de cohortes prospectives

Les premières études sur la cohorte de Seveso après 1 à 15 ans de suivi n'avaient pas montré d'augmentation de risque de cancer du sein. Celle réalisée 20 ans après l'accident avait montré un RR de 1,2 non significatif chez les femmes de moins de 55 ans habitant les zones les plus exposées dites A et B (Baccarelli et coll., 1999). Mais dans cette étude, seule la zone de résidence caractérisait l'exposition, alors que des analyses biologiques récentes

montraient que le niveau d'exposition variait pour les sujets d'une même zone (Eskenazi et coll., 2001). De 1996 à 1998, Warner et coll., (2002) ont constitué une cohorte comprenant 981 femmes résidant dans les zones A et B, âgées de quelques mois à 40 ans au moment de l'explosion. Quinze cas de cancer du sein certifiés histologiquement ont été diagnostiqués dans cette cohorte. Des dosages de TCDD ont été effectués dans le sérum prélevé dans l'année qui a suivi l'accident pour 92 % des sujets. La médiane des taux sériques chez les cas de cancer était supérieure à celle du reste de la cohorte : 71,8 (interquartile : 47,3-200,0) *versus* 55,1 (interquartile : 27,8-153,0). La distribution cumulative des taux de TCDD pour les patientes présentant un cancer du sein et pour la cohorte entière est représentée sur la figure 31.1. On note que le décalage de la courbe des femmes ayant un cancer du sein se situe au niveau des faibles expositions.

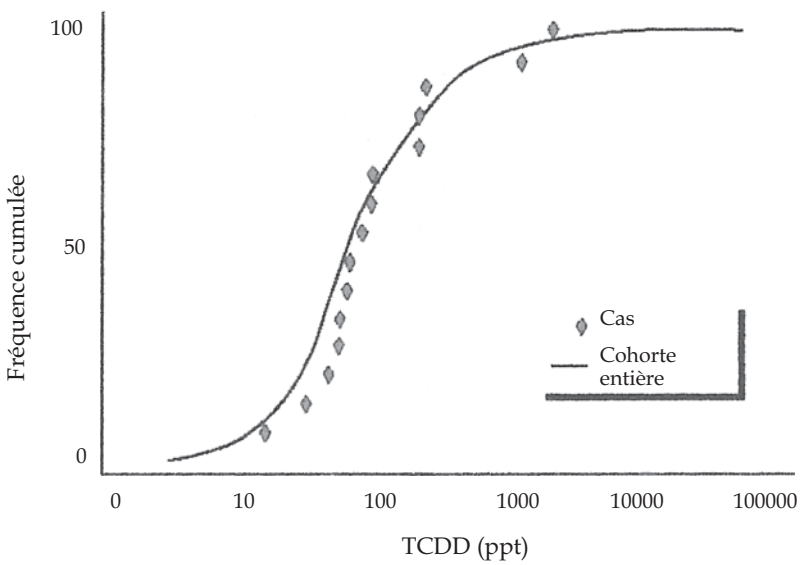


Figure 31.1 : Distribution cumulée de 1 976 taux de TCDD du sérum pour des cas de cancer du sein (n = 15) *versus* la cohorte entière (n = 981) (SWHS Italie)

Le risque relatif de cancer du sein a été analysé par quartiles : < 20 ppt (correspond à une charge de 4 ng/kg poids corporel) ; 20,1-44 ; 44,1-100 ; > 100 ppt (20 ng/kg poids corporel), et de façon continue (Log10 TCDDppt). Le RR augmente de façon non significative quand l'exposition est distribuée par quartile (test de tendance p = 0,07) et il est de 2,1, à la limite de la significativité, pour une augmentation de la TCDD sérique d'un facteur 10 (tableau 31.V).

Tableau 31.V : Risques relatifs de cancer du sein associés à l'exposition à la TCDD dans la cohorte des femmes de Seveso (d'après Warner et coll., 2002)

Classe d'exposition (TCDD sérique) en ppt	RR	[IC 95 %]
< 20	1,0	(valeur de référence)
20,1-44	1,0	[0,1-10,8][a]
44,1-100	4,5	[0,0-36,8][a]
> 100	3,3	[0,4-28,0][a]
Variable continue : RR pour TCCD x10	2,1	[1,0-4,6]

[a] p tendance = 0,07

Le petit nombre de cas constitue une limite de l'étude. Mais les auteurs soulignent que chez ces femmes, âgées de 20 à 60 ans au moment des analyses, un plus grand nombre de cancers apparaîtra très vraisemblablement permettant une puissance statistique accrue. Un suivi est donc nécessaire.

En résumé, les résultats de cette étude sur la cohorte de Seveso sont en faveur d'un effet cancérogène de la TCDD, et confortent ceux obtenus sur des modèles animaux. Ce composé pourrait agir comme promoteur dans la cancérogénèse plutôt qu'initiateur, comme le suggère l'absence de relation entre le risque de cancer du sein et l'âge (ou la puberté) caractérisant les cas au moment de l'explosion.

Cependant, de nombreuses questions restent ouvertes, telles que le rôle des autres congénères, la synergie entre congénères et avec les autres perturbateurs endocriniens, ces derniers aspects posant le problème de la dose efficace.

Polymorphisme génétique CYP1B1

Saintot et coll. (2003), dans une étude sur série de cas seuls, ont utilisé le lieu de résidence comme proxy de l'exposition aux dioxines. Les auteurs ont montré une interaction entre la résidence à proximité d'un incinérateur et le polymorphisme du *CYP1B1* (substitution de valine par leucine) sur le risque de cancer du sein. L'OR d'interaction (ORi) pour les femmes ayant vécu près d'un incinérateur était de 2,86 (1,25-6,63) comparées aux 5 patientes homozygotes *Leu/Leu*. L'ORi s'élevait à 3,26 (1,20-8,84) pour les 30 femmes homozygotes *Val/Val* ou hétérozygotes *Val/Leu* dont la résidence était supérieure à 10 ans, alors que pour une période inférieure à 10 ans l'ORi > 1, n'était pas significatif. Cette étude porte sur un petit nombre de cas et ne permet aucune conclusion à ce stade, mais indique une voie de recherche.

Autres approches pour l'étude de l'exposition aux organochlorés

Un inconvénient majeur des biomarqueurs d'exposition utilisés dans les études sur les composés organochlorés est qu'ils ne mesurent pas exactement les niveaux d'exposition lors des périodes de temps pertinentes sur le plan étiologique. En effet, les dosages effectués au moment du diagnostic ne permettent pas de reconstituer précisément l'exposition à la phase d'initiation de la tumeur, ou au cours des périodes critiques de vulnérabilité aux cancérogènes de la glande mammaire (au cours des périodes de développement *in utero* ou à la puberté, ou avant la différenciation complète des cellules mammaires survenant lors de la première grossesse à terme). Toutefois la longue demi-vie des composés organochlorés permet de penser que les dosages effectués reflètent au moins partiellement les expositions pertinentes sur le plan étiologique. Les doses mesurées dépendent également du métabolisme propre à chaque individu et de différents paramètres qui influencent l'excrétion de ces composés comme l'allaitement ou les variations du poids corporel (Wolff et coll., 2005), ce qui rend généralement complexe l'interprétation des résultats. En ce qui concerne l'exposition à des composés chimiques non persistants et non bioaccumulables, les dosages dans le sérum ou dans les graisses ne présentent en revanche aucun intérêt pour évaluer les expositions rétrospectivement.

Des alternatives aux dosages biologiques sont possibles et sont fondées sur l'historique des lieux de résidence ou sur l'historique professionnel. L'intérêt des études en milieu professionnel est de porter en outre sur des niveaux d'exposition souvent plus élevés qu'en population générale.

Quelques études ont utilisé ces approches, soit isolément soit en conjonction avec l'utilisation de biomarqueurs d'exposition, pour étudier les risques de cancer du sein liés à l'exposition à différentes classes de pesticides, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), à des solvants organiques, ou à des perturbateurs de la fonction endocrinienne.

Études sur les pesticides fondées sur l'historique résidentiel

Dans une étude cas-témoins en population réalisée à Cape Cod aux États-Unis, l'exposition aux pesticides a été estimée pour chacune des adresses occupée par les sujets à partir d'une cartographie des épandages de pesticides réalisés entre 1948 et 1995, et d'un modèle de dispersion intégré dans un système d'information géographique (Brody et coll., 2004). Une augmentation du risque de cancer du sein a été observée chez les femmes vivant à proximité de zones de culture de canneberges où des pesticides persistants avaient été employés. En utilisant une approche similaire dans une étude cas-témoins au sein d'une cohorte de femmes vivant à Long Island, O'Leary et coll. (2004) ont montré un risque augmenté de cancer du sein chez les femmes vivant à proximité d'anciennes zones agricoles. Cette association était plus marquée et significative chez les femmes ayant un âge tardif à la première grossesse.

Dans l'étude « cas seulement » citée précédemment (Saintot et coll., 2004), les auteurs ont également observé une interaction significative entre le polymorphisme du *CYP1B1* et la résidence en milieu agricole pour une durée ≥ à 20 ans (ORi = 2,18 ; IC 95 % [1,10-4,32]).

Études sur les pesticides fondées sur l'historique professionnel

L'exposition aux pesticides en milieu agricole est habituellement plus faible chez les femmes que chez les hommes, car ce sont généralement ces derniers qui pratiquent l'épandage sur les cultures. Les expositions des femmes peuvent toutefois survenir lors de travaux dans les champs effectués juste après l'application des pesticides, lors du nettoyage des vêtements contaminés, ou lors de l'utilisation de pesticides pour des petits travaux. Une étude cas-témoins effectuée en Caroline du Nord montre ainsi que les femmes présentes dans les champs peu de temps après l'épandage de pesticides avaient un risque accru de cancer du sein (OR = 1,8 ; IC 95 % [1,1-2,8]) par rapport aux femmes agricultrices non exposées (Duell et coll., 2000). L'étude la plus complète porte sur la cohorte des agriculteurs américains de l'Iowa et de la Caroline du Nord qui inclut plus de 30 000 femmes d'agriculteurs, chez lesquelles un questionnaire a permis d'estimer l'exposition à 50 pesticides (Engel et coll., 2005). Au cours d'un suivi prospectif de 7 années de la cohorte, 309 cas de cancer du sein ont été identifiés. Les résultats montrent notamment une augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les femmes exposées au 2,4,5,-TP (acide 2,4,5-trichlorophénoxypropionique), un herbicide actuellement interdit du fait de la contamination possible par des dioxines.

D'autres études doivent être menées pour étudier les liens entre l'exposition aux pesticides et le cancer du sein qui font l'objet d'une littérature encore trop peu fournie. L'évaluation des expositions est complexe, mais il est important dans les études futures de pouvoir distinguer les différentes formes de pesticides utilisés et les modes d'utilisation (épandage, serres…), d'évaluer les quantités utilisées, et de préciser les périodes d'emploi par rapport aux différentes phases de développement de la glande mammaire.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

Les HAP tels que le benzo(a)pyrène sont des cancérogènes mammaires reconnus chez l'animal. Les sources d'exposition en population sont multiples et comprennent la fumée de tabac, la pollution atmosphérique, les gaz d'échappement automobile, et l'alimentation (aliments grillés et fumés). Quelques études épidémiologiques ont étudié les liens avec le cancer du sein soit à partir de mesures biologiques des adduits d'HAP à l'ADN, soit à partir d'évaluations des expositions professionnelles.

Les adduits à l'ADN sont des complexes formés par un composé chimique (les HAP par exemple) et l'ADN des cellules. Ils constituent ce que l'on appelle des marqueurs d'effet précoce, c'est-à-dire des indicateurs des dommages causés à l'ADN par ces composés. Les adduits d'HAP à l'ADN ont été mesurés à partir d'un prélèvement sanguin dans l'étude cas-témoins de Long Island (état de New York, États-Unis). Un *odds ratio* de 1,35 (IC 95 % [1,01-1,81]) a été observé chez les sujets ayant des adduits à l'ADN par rapport aux sujets chez lesquels ces adduits n'étaient pas détectables (Gammon et coll., 2002b). D'autres publications ont analysé le rôle conjoint de certains polymorphismes génétiques et de la présence d'adduits à l'ADN dans le cancer du sein. Des interactions possibles ont ainsi été rapportées entre les adduits et certains gènes de la réparation, comme le gène *XPD* (Tang et coll., 2002 ; Terry et coll., 2004) et le gène *XRCC1* (Shen et coll., 2005). Rundle et coll. ont aussi observé que le variant nul du gène GSTM1 était associé au niveau d'adduits à l'ADN chez les cas de cancer du sein mais pas chez les témoins (Rundle et coll., 2000).

Ces résultats pourraient permettre de mieux comprendre les mécanismes d'apparition d'un cancer du sein en rapport avec l'exposition aux HAP, et doivent être répliqués dans d'autres études. Ils sont toutefois difficiles à interpréter en termes de causalité. En effet, les adduits à l'ADN formés avec les HAP sont mesurés au moment du diagnostic du cancer du sein (ou à une date de référence équivalente pour les témoins) et ne sont pas représentatifs des expositions survenues au cours de la période d'intérêt sur le plan étiologique. D'autre part, la contribution relative du tabagisme, de la pollution atmosphérique, ou de l'alimentation dans le niveau des adduits à l'ADN n'est pas claire.

Expositions aux HAP d'origine professionnelle

Dans une étude cas-témoins en population portant sur 392 cas de cancer du sein et 371 témoins réalisée aux États-Unis (Petralia et coll., 1999), les expositions aux HAP ont été estimées par l'intermédiaire d'une matrice emplois-expositions. Les femmes les plus fortement exposées aux HAP avaient un OR de 2,40 (IC 95 % [0,96-6,01]), et cette association était plus forte pour les tumeurs ER+ (OR = 2,27 ; IC 95 % [1,14-4,54]). Cette étude avait cependant un taux de participation peu élevé, et des biais de sélection ne peuvent être exclus.

Une autre étude cas-témoins fondée sur les cas de cancers du sein chez l'homme déclarés au registre national des cancers au Danemark montre que les hommes ayant travaillé dans un emploi exposé aux HAP et aux vapeurs d'essence avaient un risque augmenté. Cette association était plus marquée en prenant en compte un temps de latence de 10 ans (Hansen, 2000).

Sur la base de ce très petit nombre d'études, les résultats tendent à montrer l'existence d'un lien entre les HAP et le cancer du sein, notamment chez les sujets ayant des polymorphismes génétiques conduisant à une diminution de la capacité de réparation de l'ADN. Des recherches plus approfondies sont toutefois indispensables.

Tabagisme passif

La plupart des études n'ont pas conclu que le tabac actif était un facteur de risque de cancer du sein (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2002a). Toutefois des études récentes ont suggéré une augmentation du risque chez les fumeuses, en particulier si l'exposition était longue, ou avant une première grossesse, laissant penser que l'effet du tabac, à la fois cancérogène et anti-œstrogénique, pourrait varier au cours de la vie et selon le début de l'exposition (Band et coll., 2002 ; Terry et coll., 2002 ; Gram et coll., 2005). Un certain nombre d'études (Khuder et Simon, 2000 ; Morabia, 2002) sur le tabac passif mais pas toutes (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2001 ; Palmer et Rosenberg, 1993) ont suggéré une augmentation du risque.

Nous avons revu ici les principales publications prises en compte dans une revue de la littérature (Johnson, 2005) ou publiées depuis. Dans cette revue, les publications étaient prises en compte s'il s'agissait d'enquêtes de cohorte ou d'études cas-témoins, si elles fournissaient une évaluation quantitative du risque, et si elles permettaient de différencier dans le groupe de référence les femmes exposées au tabac passif des femmes jamais exposées au tabac. Une attention particulière était portée sur la qualité de l'enregistrement de l'exposition au tabac passif. Les études qui avaient quantifié le tabac passif à trois périodes de la vie (pendant l'enfance à travers l'exposition au tabac des parents, à la maison, au travail) étaient considérées comme ayant correctement enregistré le tabac passif. Les autres études qui, soit n'avaient pas enregistré ces trois expositions, soit avaient enregistré une mesure transversale (par exemple, exposition au travail au moment de l'interrogatoire), étaient considéré comme incorrectes vis-à-vis de l'information sur le tabac passif. Dans les études publiées depuis, nous avons utilisé le même classement. Le tableau 31.VI résume les caractéristiques de ces études.

Au total 20 études ont été prises en compte, 13 études cas-témoins, et 7 études de cohortes. Les nombres de cas de cancers du sein variaient entre une soixantaine, et plus de 1 100. L'enregistrement de l'exposition au tabac passif peut être considéré comme correct dans 6 études, et incorrect dans les 14 autres. Dans ces dernières, le groupe qui sert de référence contient une certaine proportion de femmes en réalité exposées, ce qui de ce fait diminue le risque relatif estimé (il se rapproche de 1).

Tableau 31.VI : Tableau récapitulatif des études sur le tabagisme passif

Référence Pays	Type (événement)	Années du recrutement	Âge (années)	Nombre de cas (non fumeurs)	Nombre de non malades (groupe de référence)	Type de données d'exposition			Information sur TP
						Dans l'enfance	Du conjoint	Au travail	
Hirayama, 1992 Japon	Cohorte (décès)	65-81	> 40	115	91 540	Non	Antécédents tabagiques du mari	Non	Incorrecte
Sandler et coll., 1985 États-Unis, Caroline du nord	Cas-témoins (diagnostic)	79-81	15-59	32	177	Non	Durée du tabac de la femme	Non	Incorrecte
Smith et coll., 1994 Royaume-Uni	Cas-témoins (diagnostic)	588	< 36	94	100	Antécédents détaillés	Antécédents détaillés	Antécédents détaillés	Correcte
Morabia et coll., 1996 Suisse	Cas-témoins (diagnostic)	92-93	< 75	126	620	Antécédents détaillés	Antécédents détaillés	Antécédents détaillés	Correcte
Millikan et coll., 1998 États-Unis, Caroline du nord	Cas-témoins (diagnostic)	93-96	> 20	247	253	Durée de vie avec un fumeur à la maison	Vie avec un fumeur à la maison oui/non	Non	Incorrecte
Lash et Aschengrau, 1999 États-Unis, Massachusetts	Cas-témoins (diagnostic)	83-86	Tous âges	120	406	Oui	Oui	Non	Incorrecte
Jee et coll., 1999 Corée du Sud	Cohorte (diagnostic)	94-97	18-65	138	157 298	Oui	Oui	Oui	Correcte
Zhao et coll., 1999 Chine, Chengdu	Cas-témoins (diagnostic)	94-97	26-82	252	259	Non	Antécédents tabagiques du mari	Non	Incorrecte
Delfino et coll., 2000 États-Unis, Californie	Cas-témoins (diagnostic)	NR	> 39	64	60	Non	Exposition à la maison habituelle ou occasionnelle	Non	Incorrecte
Johnson et coll., 2000 Canada, 8 provinces	Cas-témoins (diagnostic)	94-97	20-74	608	727	Nombre de fumeurs à la maison	Nombre de fumeurs à la maison	Nombre de fumeurs à proximité	Correcte

Wartenberg et coll, 2000 États-Unis, *Cancer Prevention Trial II*	Cohorte (décès)	82-94	30-70+	669	146 488	Non	Antécédents tabagiques du mari	Exposition actuelle (en 1982)	Incorrecte
Nishino et coll., 2001 Japon	Cohorte (diagnostic)	84-92	> 40	67	9 671	Non	Exposition actuelle (en 1984) à la maison		Incorrecte
Egan et coll., 2002 États-Unis, *Nurses health Study*	Cohorte (diagnostic)	82-96	36-61	1 138	78 206	Père, mère fumeur oui/non	Nombre d'années de vie avec un fumeur (en 1982)	Actuelle (en 1982)	Incorrecte
Lash et Aschengrau, 2002 États-Unis, Massachusetts	Cas-témoins (diagnostic)	87-93	Tous âges	305	249	Oui	Oui	Non	Incorrecte
Kropp et Chang-Claude, 2002 Allemagne	Cas-témoins (diagnostic)	NR	< 51	197	454	Nombre d'années	Nombre d'années	Nombre d'années	Correcte
Reynolds et coll., 2004 États-Unis, Californie	Cohorte (diagnostic)	95-00	Tous âges	1 174	76 534	Oui	Oui	Non	Incorrecte
Shrubsole et coll., 2004 Chine, Shanghai	Cas-témoins (diagnostic)	96-98	25-64	1 013	1 117	Non	Antécédents tabagiques du mari	Exposition dans les 5 dernières années	Incorrecte
Gammon et coll., 2004 États-Unis, Long Island, état de New York		96-97	24-98	598	627	Oui	Oui	Non	Incorrecte
Hanaoka et coll., 2004 14 districts au Japon	Cohorte (diagnostic)	90-99	40-59	162	20 011	Vie avec un fumeur avant l'âge de 20 ans	Vie avec un fumeur après l'âge de 20 ans	Actuelle (en 1990)	Incorrecte
Bonner et coll., 2005 États-Unis, Western New York	Cas-témoins (diagnostic)	96-01	35-79	1 166	2 105	Oui	Oui	Oui	Correcte

Résultats

Les résultats de ces études, en termes de risque relatif (RR) dans les études de cohorte, ou d'*odds ratio* (OR) dans les études cas-témoins (l'OR sera supposé donner une estimation non biaisée du RR) sont indiqués dans le tableau 31.VI, et repris dans les graphiques 31.2, 31.3 et 31.4.

Les données et les méta-analyses effectuées indiquent que les femmes exposées au tabac passif ont un risque augmenté de cancer du sein, de même que celles exposées au tabac actif, par rapport aux femmes jamais exposées au tabac (ni activement ni passivement). Dans la méta-analyse de Johnson (2005), les méta-RR étaient égaux à 1,27 (IC 95 % [1,11-1,45]) pour le tabac passif et à 1,46 (IC 95 % [1,15-1,85]) pour le tabac actif. La qualité des données sur le tabac passif influençait les estimations des risques. En limitant l'estimation aux études dans lesquelles le tabac passif était enregistré correctement, améliorant de ce fait la définition du groupe de référence (qui devient un groupe composé de femmes jamais exposées au tabac ni dans l'enfance ni à l'âge adulte), les méta-RR étaient égaux à 1,90 (IC 95 % [1,53-2,37]) pour le tabac passif et à 2,08 (IC 95 % [1,44-3,01]) pour le tabac actif.

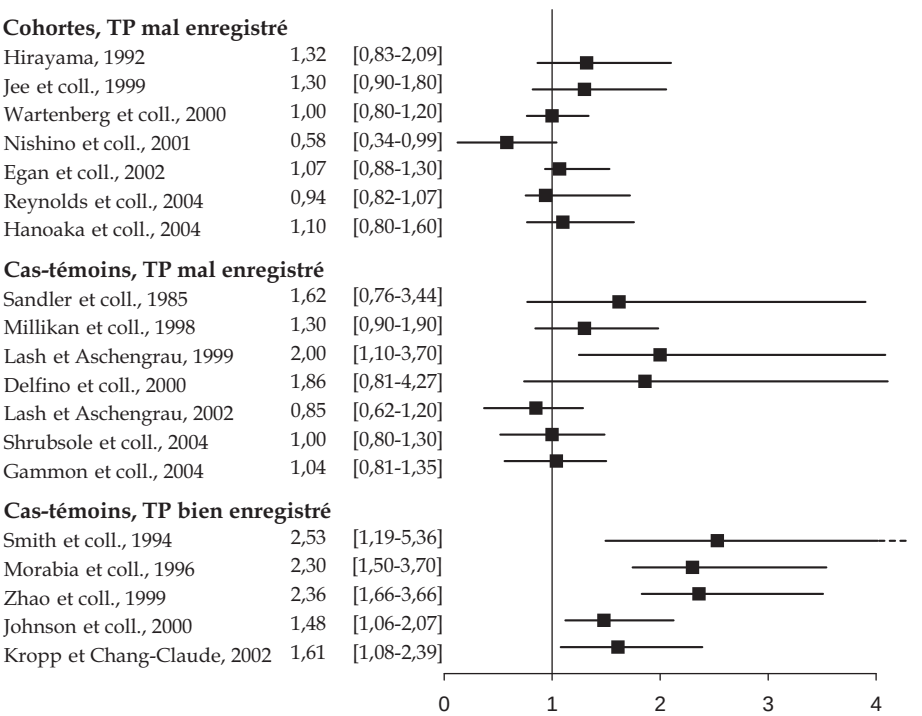


Figure 31.2 : Risques relatifs (ou *odds ratio*) de cancer du sein chez les femmes exposées au tabac passif (les femmes n'ayant jamais fumé), comparées aux femmes n'ayant jamais fumé

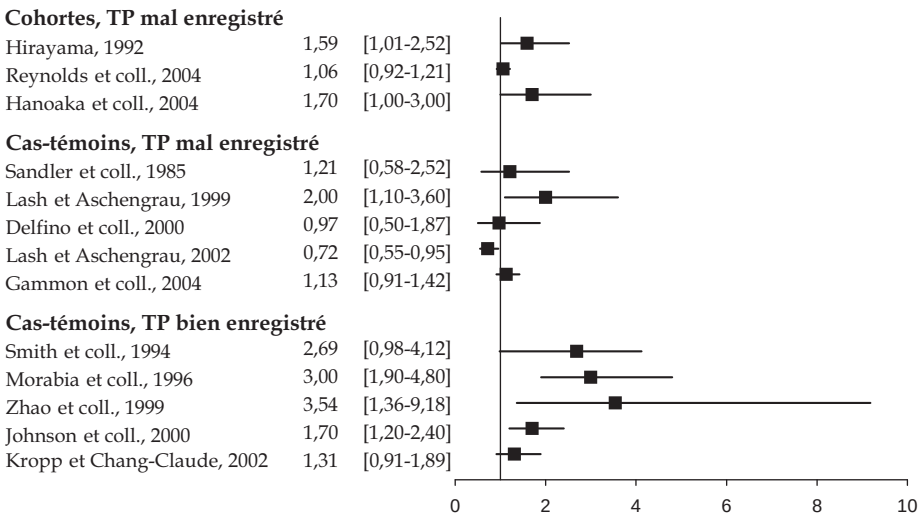


Figure 31.3 : Risques relatifs (ou *odds ratio*) de cancer du sein chez les femmes exposées au tabac actif (fumeuses) comparées aux femmes jamais exposées au tabac (actif ou passif)

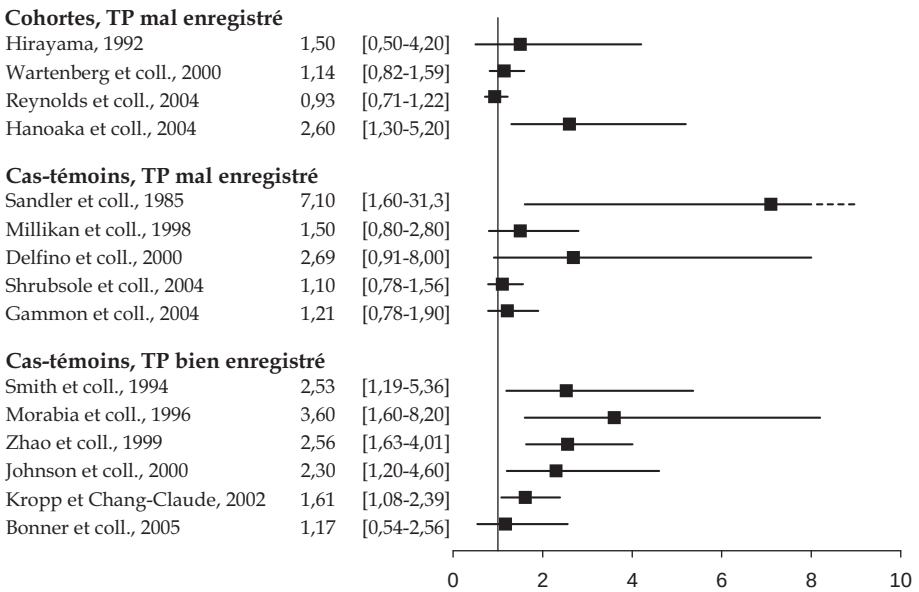


Figure 31.4 : Risques relatifs (ou *odds ratio*) de cancer du sein pré-ménopausique chez des femmes exposées au tabac passif (femmes n'ayant jamais fumé), comparées aux femmes n'ayant jamais fumé

Par ailleurs, l'exposition au tabac passif conduit à un risque plus élevé de cancer du sein avant la ménopause, avec, dans la méta-analyse de Johnson, des estimations égales à 1,68 (IC 95 % [1,33-2,12]) pour l'ensemble des études et de 2,19 (IC 95 % [1,68-2,84]) après sélection des études sur la qualité des données concernant le tabac passif. Ces estimations reposent toutefois uniquement sur des études cas-témoins.

Ces conclusions (augmentation du risque de cancer du sein liée au tabac passif, risque élevé limité au cancer du sein avant la ménopause) sont adoptées par le *Environmental California Protection Agency* (Miller et coll., 2007) (analyse fondée essentiellement sur les travaux de Johnson).

La question de l'exposition au tabac actif dans le jeune âge a été examinée par Okasha et coll. (2003), dans une revue systématique de l'effet sur le risque de cancer du sein de différentes expositions chez l'enfant, l'adolescent ou la jeune adulte. Les résultats des études étaient hétérogènes, et surtout ne tenaient pas compte du tabac passif.

Une dizaine d'études ont examiné la relation entre tabac passif dans l'enfance et risque de cancer du sein. Les risques sont augmentés, mais la plupart des études ne prenaient pas en compte l'exposition au tabac à l'âge adulte comme facteur d'ajustement.

Discussion

Il existe une plausibilité biologique au rôle néfaste du tabac sur le sein. Les mutagènes de la fumée de tabac ont été trouvés dans les fluides du sein de femmes non allaitantes, et le taux de nicotine est plus élevé dans les fluides du sein de femmes fumeuses que dans leur plasma. Des études animales ont montré que les tumeurs mammaires murines peuvent être initiées par des cancérogènes du tabac.

Il peut sembler paradoxal que le risque associé au tabac passif soit presque aussi élevé que le risque associé au tabac actif, compte tenu de la grande différence des niveaux d'exposition. Toutefois, les études sur le tabac passif montrent qu'un pourcentage élevé de femmes qui n'ont jamais fumé ont souvent été exposées passivement, sans qu'elles l'indiquent dans les enquêtes (une publication de l'étude Nhanes indique que seulement 40 % des femmes non fumeuses de cette étude rapportent une exposition passive, alors que 88 % ont des taux de cotinine détectables, Pirkle et coll., 1996).

Des biais de sélection, de confusion ou d'information sont possibles, mais ils devraient logiquement affecter les estimations liées au tabac passif autant qu'actif. Les études de cohorte permettent d'éviter ces biais, mais malheureusement aucune n'a à ce jour été publiée avec des données détaillées collectées sur le tabac passif.

Une étude (Vineis, 1994) a montré que les taux d'adduits de l'ADN étaient plus élevés chez les sujets exposés au tabac passif que chez ceux exposés au tabac actif, suggérant que le tabac passif agit différemment de l'actif (par exemple via un polymorphisme génétique qui interviendrait seulement à doses faibles). On peut aussi faire l'hypothèse que l'effet anti-œstrogénique du tabac ne s'exerce que si l'exposition est suffisamment élevée (fumeuses actives) diminuant d'autant le risque de cancer du sein lié au tabac actif, alors que l'effet néfaste du tabac se manifeste pleinement chez les fumeuses passives.

Les niveaux et sources de cancérogènes du tabac diffèrent selon le type de combustion. Une cigarette qui se consume seule brûle à une température plus basse que lorsque le fumeur tire une bouffée. La combustion est de ce fait moins complète, et elle génère une vingtaine de cancérogènes de plus, mais elle est diluée.

En résumé, l'exposition au tabac passif est un facteur de risque de cancer du sein. Le niveau de risque est assez faible, et seulement légèrement inférieur au niveau de risque associé au tabac actif. Enfin, le tabac passif semble augmenter davantage le risque de cancer avant la ménopause qu'après.

Des études de cohorte avec un recueil complet de l'exposition au tabac passif (à la fois dans l'enfance, à la maison et au travail) sont nécessaires pour confirmer cette conclusion.

Il est aussi recommandé de promouvoir des études pour mieux comprendre par quels mécanismes biologiques tabac actif et tabac passif sont associés à des niveaux de risque analogues alors même que les niveaux d'exposition au premier sont beaucoup plus élevés.

Polymorphismes génétiques et tabagisme

On peut considérer les polymorphismes des enzymes de phases I et II participant au métabolisme des œstrogènes et les polymorphismes des enzymes n'y participant pas comme NAT2.

CYP1A1

Ambrosone et coll. (1995) ont été les premiers à décrire un risque augmenté (OR = 5,22 ; IC 95 % [1,16-23,56]) pour les petites fumeuses (< 1 paquet/semaine), porteuses d'une mutation CYP1A1*2C alors qu'il était augmenté mais non significativement dans l'ensemble des cas (OR = 1,61 ; IC 95 % [0,94-2,75]).

Dans la cohorte des infirmières américaines (Ishibe et coll., 1998), une augmentation de risque a été rapportée pour les patientes ayant commencé à fumer avant 18 ans (RR = 3,61 ; IC 95 % [1,11-11,7]). Un risque attribuable de 2,2 % lié à cette interaction a été calculé.

Dans un travail plus récent Li et coll. (2004) ayant étudié conjointement les 4 PMG sur 688 cas (271 Afro-Américains et 417 Blancs) et 702 témoins (285 Afro-Américains et 417 Blancs), concluent à un effet modeste (OR = 2,1 ; IC 95 % [1,2-3,5]) de l'interaction chez les femmes présentant une substitution thymidine–cytosine au nucléotide 3801 (M1 ou CYP1A1*2). Les OR sont à la limite de la significativité (OR = 2,5 ; IC 95 % [0,9-7,1]) chez les Afro-Américaines ayant fumé depuis plus de 20 ans et présentant une substitution thymidine-cytosine au nucléotide 3205 (M3 ou CYP1A1*3).

La conclusion de ces auteurs selon laquelle le tabagisme augmente le risque de cancer du sein chez les femmes présentant un CYP1A1*2 mais de façon tout à fait modeste, nous paraît généralisable à l'ensemble des études et recoupe l'estimation du risque attribuable réalisée par Ishibe et coll. (1998).

CYP1B1

Ce cytochrome peut présenter plusieurs polymorphismes, 4 d'entre eux ont un effet sur l'activité de l'enzyme. La mutation au codon 432 résultant de la substitution valine par leucine a le plus fort impact sur l'activité ; l'activité de la 4-hydroxylase présentant un allèle valine est 3 fois plus forte que celle qui présente l'allèle leucine.

Dans une étude sur une série de 282 cas seuls, Saintot et coll. (2003) ont montré (tableau 31.VII) une interaction entre le PMG du *CYP1B1* et le tabagisme dans une étude sur série de cas seuls. Le risque de cancer du sein est d'autant plus élevé que la durée de l'imprégnation tabagique a été importante (quantité et durée).

Les résultats de cette étude viennent d'être confirmés par le rapport de Sillanpää et coll. (2007) en Finlande, portant sur 483 cas et 482 témoins (OR = 2,6, IC 95 % [1,07-6,46] pour les fumeuses présentant un *CYP1B1 432* Val allèle ; OR = 5,1 IC 95 % [1,30-19,89] pour les femmes fumeuses homozygotes Val/Val).

COMT

Le PMG de la COMT provient d'un SNP (guanine-adénine au codon 158) résultant en la substitution d'une valine par une méthionine, accompagnée d'une diminution de l'activité de 3 à 4 fois, donc potentiellement d'une augmentation du risque de cancer du sein.

Dans la même étude que celle citée plus haut, Saintot et coll., (2003) ont interprété leur résultat relatif à l'interaction entre tabagisme et COMT comme une absence d'interaction (tableau 31.VIII).

Bien qu'ayant obtenu le même type de résultat, également sur une série de 502 cas seuls (ORi = 1,6 ; IC 95 % [0,7-3,8] pour les fumeuses actives ; ORi = 2,8 ; IC 95 % [0,8-10] pour les patientes ayant subi le tabagisme passif depuis l'âge de 20 ans), Bradbury et coll. (2006) considèrent qu'il existe une interaction.

Tableau 31.VII : Interaction entre le PMG *CYP1B1* et le tabagisme

	CYP1B1 Toutes les patientes OR [IC 95 %]	Val/LeuLeu[a] Non-menopausées OR [IC 95 %]	Ménopausées OR [IC 95 %]
Cigarettes/jour			
Non fumeurs	1[b]	1	1
≤ 5	1,72 [0,67-4,42]	3,09 [0,61-15,60]	1,37 [0,39-4,82]
> 5	2,32 [1,28-4,21]	2,00 [0,87-4,57]	3,56 [1,40-9,02]
Durée			
Non fumeurs	1	1	1
≤ 20 ans	1,97 [0,92-4,22]	1,52 [0,53-4,29]	2,98 [0,92-9,62]
> 20 ans	2,37 [1,24-4,51	2,67 [1,06-7,33]	2,23 [0,90-5,52]
Paquets/année			
0	1	1	1
≤ 10	2,01 [0,97-4,15]	2,03 [0,70-5,87]	2,05 [0,74-5,73]
> 10	2,38 [1,23-4,63]	2,22 [0,86-5,70]	2,81 [1,07-7,43]
Âge à la première cigarette			
Non fumeurs	1	1	1
≤ 20 ans	2,81 [1,46-5,41]	3,25 [1,28-8,25]	2,67 [1,00-7,18]
> 20 ans	1,45 [0,67-3,15]	0,89 [0,26-3,03]	2,25 [0,79-6,43]

[a] Les génotypes sont stratifiés suivant l'activité de l'enzyme forte (présence de valine) *versus* faible activité (homozygote pour la leucine) des *CYP1B1* variants. Le groupe de référence comporte les patientes non-exposées présentant le Leu/Leu génotype.

[b] 1 = ORi (IC 95 %) *odds ratio* d'interaction et intervalles de confiance sont calculés après ajustement sur l'âge, l'âge aux premières règles (≤ 12 ans ; > 12 ans), le statut ménopausal, l'âge à la première grossesse (≤ 25 ans ; > 25 ans ou nullipares), la parité (≤ 1 ; > 1 enfant), IMC (< 25 ; ≥ 25) et l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non).

Tableau 31.VIII : Interaction entre le PMG *COMT* et le tabagisme

	PMG[a]	Non fumeurs	Tabagisme passif	Ancien fumeurs	Fumeurs actuels
COMT	Val Val	22	26	19	18
	Any Met	40	65	42	50
	ORi [IC 95 %]	1[b]	1,26 [0,62-2,57]	1,07 [0,49-2,35]	1,42 [0,65-3,13]

[a] Les génotypes sont stratifiés suivant l'activité de l'enzyme : fort (homozygote pour la valine) *versus* faible activité présence de méthionine) des COMT1 variants. Le groupe de référence comporte les patientes non-exposées présentant le Val/Val génotype

[b] 1 = ORi [IC 95 %] *odd ratios* d'interaction et intervalles de confiance sont calculés après ajustement sur l'âge, l'âge aux premières règles (≤ 12 ans ; > 12 ans), le statut menopausal, l'âge à la première grossesse (≤ 25 ; > 25 ans ou nullipares), la parité (≤ 1 ; > 1 enfant), IMC (< 25 ; ≥ 25) et l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non)

SULT1A1

Une étude ayant conclu à la possibilité d'une augmentation de risque de cancer du sein lié au PMG de la *SULT1A1* (Tang et coll., 2003), n'a pas mis en évidence de différence, entre les différents allèles de la *SULT1A1*, du taux d'adduits ADN-HAP dans les tumeurs de 119 cas de cancer du sein et de 108 cas de maladies bénignes du sein. Une étude déjà citée (Saintot et coll., 2003) a montré au contraire une augmentation de risque significatif chez les patientes qui fumaient et présentant au moins une mutation his (OR = 2,55 ; IC 95 % [1,21-5,36]) par rapport à celles qui ne fumaient pas ou ne fumaient plus depuis plus de 2 ans et étaient homozygotes Arg/Arg. Cette interaction était essentiellement observée chez les femmes non ménopausées. Une étude cas-témoins récente a porté sur l'analyse du risque de cancer du sein et du tabagisme chez 198 cas et 374 témoins porteuses de l'allèle non muté (forte activité enzymatique) et 221 cas et 510 témoins porteuses de la mutation his (hétéro + homozygotes). Les OR étaient comparables, > 1 mais non significatifs dans les deux groupes de ces patientes âgées de 50 ans ou moins (âge moyen 42,9 ans et 42,7 ans respectivement) (Lilla et coll., 2005).

GST

Dans l'étude citée plus haut en relation avec la *SULT1A1* (Tang et coll., 2003), il a été montré sur le tissu mammaire de 95 cas de cancer du sein et 87 maladies bénignes du sein, que la délétion GSTM1 nul n'était pas associée au risque de cancer du sein, mais en revanche que le taux d'adduits ADN-HAP était significativement plus élevé dans les tumeurs et le tissu mammaire non tumoral des cas chez les femmes présentant la délétion que chez les femmes ne la présentant pas. Au contraire, il n'y avait pas de différence entre les tissus des témoins GSTM1+/+, +/- et GSTM1-/-.

Huit études ont étudié la relation au risque de cancer du sein : deux montrent des résultats positifs. Zheng et coll. (2002) qui avaient observé aux États-Unis sur 338 cas et 345 témoins l'association GSTT1 nul et cancer du sein chez les femmes ménopausées, montrent également que ce risque est plus élevé chez les femmes ménopausées ayant commencé à fumer avant 18 ans : OR = 2,9 (IC 95 % [1,0-8,8]). De même, Zheng W et coll. (2002) sur la cohorte des femmes ménopausées d'Iowa (202 cas et 481 témoins) ont montré chez les patientes ménopausées et fumeuses ou anciennes fumeuses présentant la délétion GSTM1 ou GSTT1 comparées aux femmes ménopausées fumeuses ou anciennes fumeuses sans délétion que l'association avec le cancer du sein était significative, respectivement OR = 2,0 (IC 95 % [1,1-3,7]) et 2,5 (IC 95 % [1,2-5,0]). En outre, chez les patientes ménopausées et fumeuses ou anciennes fumeuses présentant la seule délétion GSTT1 comparées aux femmes ménopausées fumeuses ou anciennes fumeuses sans délétion, l'association avec le cancer du sein était plus élevée : OR = 2,5 (IC 95 % [1,1-5,4]) et 4,4 (IC 95 % [1,5-12,8]) respectivement. Dans son

analyse du *pool* de 7 études comprenant 2 048 cas et 1 969 témoins (sans l'étude de Zheng et coll., 2002), Vogl et coll. concluent à l'absence d'interaction entre le tabagisme et la délétion GSTT1, malgré un OR = 2,69 (IC 95 % [1,13-6,37]) chez les femmes fumant moins de 27 paquets de cigarettes par an et un test d'interaction à 0,051.

Dans l'étude de Ahn et coll. (2006) déjà citée, le PMG GSTA1*B (ayant une plus faible activité transcriptionnelle que l'allèle commun GSTA1*A) a été associé à un risque augmenté de cancer du sein chez les fumeuses (OR = 1,89 ; IC 95 % [1,09-3,25]).

MnSOD

Dans son étude portant sur 1 034 cas et 1 084 témoins, Gaudet et coll. (2005) comparent les risques relatifs estimés chez les patientes présentant ou non le PMG MnSOD Val-9Ala. Il n'existe pas de différence dans l'association au cancer du sein, et les auteurs concluent à l'absence d'interaction.

NAT2

Cinq études ont recherché l'interaction d'un PMG de la NAT avec le tabac : au Canada (Krajinovic et coll., 2001), une étude portant sur 149 cas et 207 témoins a montré que le phénotype *NAT2* rapide était associé au cancer du sein chez les fumeuses (OR = 2,6 ; IC 95 % [0,8-8,2]) de façon non significative, mais dans l'étude sur série de cas seuls (fumeuses à phénotype rapide, *versus* non fumeuses à phénotype lent) l'OR était significatif : 2,6 ; IC 95 % [1,1-6,3].

En Allemagne, dans une étude portant sur 422 cas et 887 témoins (Chang-Claude et coll., 2002), le phénotype lent augmentait le risque des sujets fumeurs actifs (OR = 1,7 ; IC 95 % [1,0-2,9]) et le phénotype rapide celui des fumeurs passifs (OR = 2,0 ; IC 95 % [1,0-4,1]). Sur la même population, une autre étude (Lilla et coll., 2005) a mis en évidence chez les patientes soumises au tabagisme passif et présentant le phénotype rapide, une association avec le cancer du sein chez les femmes présentant le *SULT1A1*1* et non *SULT1A1*2* (OR = 3,23 ; IC 95 % [1,05-9,92] *versus* 1,28 ; IC 95 % [0,50-3,31]).

En Finlande, Sillanpää et coll. (2005) ont montré dans une étude de 483 cas et 482 témoins que le phénotype lent était associé au cancer du sein chez les petites fumeuses (moins de 5 paquets par an) : OR = 2,55 ; IC 95 % [1,01-6,48]. Dans leur étude sur le *CYP1B1*, (Sillanpää et coll., 2007), ces mêmes auteurs ont montré que chez les femmes fumeuses présentant *CYP1B1 432* Val allèle et un phenotype lent de la *NAT2*, le risque relatif estimé était également augmenté.

Une étude sur série de 502 cas n'a pas mis en évidence d'association avec le cancer du sein ni pour le tabagisme actif ni pour le passif (Lash et coll., 2005) dans une population nord-américaine.

En Pologne enfin, une récente étude 2 386 cas et 2 502 témoins a montré un risque augmenté chez les femmes de moins de 45 ans seulement, lié au tabagisme actif. Sur 1 995 cas et 2 296 témoins qui avaient accepté un prélèvement sanguin une interaction avec le PMG de *NAT2* a été recherché. Les auteurs rapportent une absence d'association malgré un OR de 2,10 (IC 95 % [1,13-3,89]) pour les femmes fumeuses et présentant le polymorphisme « lent », mais le test d'interaction est non significatif (Lissowska et coll., 2006).

Perspectives

Si l'on doit résumer l'ensemble des résultats concernant l'interaction tabagisme et polymorphismes génétiques dans le cancer du sein, la première constatation est que les résultats ne sont pas suffisamment cohérents pour établir une conclusion claire. On peut cependant trouver quelques lignes de réflexion.

Les PMG des *CYP1A1* et *1B1* apparaissent capables de modifier le risque de cancer du sein lié au tabagisme, probablement par des mécanismes différents. Il pourrait s'agir d'un effet direct sur le métabolisme des HAP et AAP dans le cas du *CYP1A1* (activité du variant muté supérieur à celle de l'enzyme non mutée, donc augmentation de risque), et d'un effet via le métabolisme des œstrogènes dans le cas du *CYP1B1*, puisque le variant (leucine pour valine) entraîne une diminution d'activité de l'enzyme catalysant le métabolisme des 4-OH catéchol œstrogènes (donc l'enzyme non mutée est associée à une augmentation de risque quand comparée au variant muté).

Deux études sur 8 montrent que la délétion M1 de la GST est associée avec une augmentation de risque du cancer du sein chez les femmes ménopausées fumeuses. Bien que globalement négatifs, les résultats d'une analyse poolée indiquent que l'interaction est à la limite de la significativité chez les petites fumeuses.

Les résultats de 3 études sur 5 portant sur la NAT montrent chez les femmes porteuses du phénotype rapide, une interaction portant sur le tabagisme actif ou passif, alors que le phénotype lent n'était retrouvé qu'associé au tabagisme actif. L'interaction du PMG de la NAT avec le tabagisme apparaît donc vraisemblable.

On peut considérer qu'il existe une suggestion forte que ces deux enzymes puissent favoriser le risque de cancer du sein lié au tabagisme, probablement de façon directe. Pour les autres enzymes, les résultats sont insuffisants. Des études complémentaires sont nécessaires pour explorer toutes ces pistes.

Cancer du sein et profession

De nombreuses études ont cherché à étudier l'incidence ou la mortalité par cancer du sein selon la profession (Goldberg et Labreche 1996). La plupart du temps, les expositions à des nuisances potentiellement cancérogènes au

sein des groupes professionnels étudiés ne sont ni quantifiées, ni même décrites. Par ailleurs, les facteurs de risque classiques du cancer du sein ne sont pas toujours renseignés chez les sujets étudiés. Or, ces facteurs peuvent jouer un rôle de confusion dans les associations observées entre profession et cancer du sein. Par exemple, on constate habituellement que l'incidence ou la mortalité par cancer du sein est augmentée dans les catégories socio-professionnelles (CSP) élevées par rapport aux CSP défavorisées (Dano et coll., 2004 ; Menvielle et coll., 2006 ; Strand et coll., 2007), vraisemblablement du fait d'un âge plus tardif à la première grossesse, de la plus faible parité, ou de la survenue d'une puberté plus précoce. De la même façon, un risque élevé de cancer du sein est souvent observé pour certaines professions, comme les enseignantes par exemple (Pollan et Gustavsson, 1999). Globalement, les études par profession sont donc peu informatives quant aux facteurs étiologiques pouvant entraîner un risque accru de cancer du sein. Elles permettent toutefois de générer des hypothèses qui devront être confirmées par des études plus approfondies.

Expositions professionnelles spécifiques

Nous décrivons ici les études sur les facteurs professionnels des cancers du sein où une évaluation *a minima* des expositions professionnelles a été pratiquée, et qui tiennent compte des facteurs de risque classique des cancers du sein, permettant ainsi de contrôler d'éventuels effets de confusion.

Solvants organiques

Certains solvants organiques comme le benzène ou des solvants chlorés ont été identifiés comme cancérogènes mammaires (Rudel et coll., 2007). Les solvants sont présents dans la glande mammaire, et détectés dans le lait maternel, et pourraient intervenir à la phase d'initiation ou de promotion de la cancérogénèse du fait de leurs propriétés génotoxiques (Labreche et Goldberg 1997). L'exposition aux solvants est fréquente en milieu de travail et peut toucher une large frange de la population féminine. L'étude des expositions en milieu de travail constitue donc une approche pertinente pour étudier les liens entre solvants et cancer du sein.

Dans une large étude cas-témoins comportant 7 802 cas de cancer du sein et 7 802 témoins basée sur des registres de population au Danemark (Hansen 1999), les expositions aux solvants ont été déterminées en considérant la durée d'emploi des femmes dans l'une des 5 industries avec forte utilisation de solvants (production de métaux, industrie du bois et ameublement, imprimeries, industrie chimique, industrie textile). L'*odds ratio* ajusté sur la parité et l'âge au premier enfant était de 1,31 (IC 95 % [1,01-1,75]) pour une exposition d'au moins 10 ans, et de 1,97 (IC 95 % [1,39-2,79]) en prenant en compte un temps de latence de 15 ans. Ces résultats suggèrent un effet de l'exposition aux solvants sur le risque de cancer du sein. Ils sont toutefois

basés sur une méthode d'évaluation des expositions relativement grossière, et doivent être validés par des études permettant d'évaluer plus finement l'exposition, en distinguant si possible les différentes familles de solvants.

Perturbateurs endocriniens présents en milieu professionnel

L'étude d'Aschengrau et coll. publiée en 1998 est intéressante, malgré ses limites méthodologiques, car elle est s'intéresse à l'exposition à certains perturbateurs endocriniens qui n'ont jamais été pris en compte dans d'autres investigations. Dans cette étude cas-témoins de taille relativement modeste (261 cas et 753 témoins), les auteurs ont évalué l'exposition des sujets à une trentaine de perturbateurs endocriniens en utilisant la matrice emplois-expositions du *National Institute of Occupational Safety and Health* (NIOSH), une large base de données basée sur l'inspection de plus de 4 000 lieux de travail représentatifs et répertoriant par emploi toutes les expositions à des agents chimiques, physiques ou biologiques. Seuls les PCB et le 4-octylphénol étaient associés à une augmentation modérée de l'*odds ratio* pour le cancer du sein, mais la petite taille de l'étude, et les erreurs de classement non différentiel sur l'exposition, inhérentes à la méthode employée, posent des problèmes de puissance statistique.

Expositions professionnelles aux champs électromagnétiques et à la lumière durant la nuit

L'observation d'un taux d'incidence élevé de cancer du sein dans les pays industrialisés a amené à formuler l'hypothèse que l'usage intensif d'énergie électrique dans les pays occidentaux, et ses deux principales conséquences que sont l'exposition à des champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence (ELF pour *extremely low frequency*) et l'exposition à la lumière durant la nuit, pouvait entraîner un risque accru de cancer du sein (Stevens et coll., 1992). Un mécanisme d'action possible a été invoqué pour étayer cette hypothèse et fait intervenir l'hormone mélatonine produite par la glande pinéale. La production de mélatonine suit en effet un cycle de 24 heures et présente un pic nocturne dont l'effet est d'inhiber la production d'œstrogènes par les ovaires. Bien que les résultats soient contradictoires, il est possible que l'exposition aux champs ELF et à la lumière durant la nuit entraîne une diminution de la production de mélatonine, et puisse ainsi augmenter le taux d'œstrogènes circulant et le risque de cancer du sein (Stevens et coll., 1992 ; Stevens et Rea 2001).

Champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence

Les premières études épidémiologiques réalisées pour tester ces hypothèses portent sur l'exposition aux champs magnétiques ELF. Ces champs magnétiques sont produits lors du passage du courant dans les lignes de transport ou de distribution du courant électrique. Les principales sources d'exposition

sont professionnelles, résidentielles, ou sont liées à l'utilisation d'appareils électriques comme les couvertures chauffantes qui entraînent des expositions relativement importantes. Une revue de la littérature épidémiologique effectuée en 2001 effectuée par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) (Iarc, 2002) concluait globalement à l'absence d'association entre l'exposition aux champs magnétiques ELF et le cancer du sein, mais quelques études suggéraient cependant un lien avec les cancers du sein riches en récepteurs œstrogéniques (ER+) chez les femmes non ménopausées (Coogan et coll., 1996 ; Kliukiene et coll., 1999 ; Forssen et coll., 2000). Ces études sont cependant insuffisantes pour pouvoir conclure.

Depuis l'évaluation du Circ, de nouvelles études ont été publiées. La plupart des études sur les expositions professionnelles ont utilisé des matrices emplois-expositions afin d'estimer les expositions aux champs magnétiques ELF à partir des emplois occupés par les femmes. Ces études ne montrent globalement aucun lien avec le cancer du sein (tableau 31.IX).

Tableau 31.IX : Expositions professionnelles aux champs magnétiques en rapport avec le cancer du sein (études publiées depuis 2001)

Référence Pays	Type d'étude	Cas/Témoins	Exposition	OR [IC 95 %] exposition « forte » *versus* « faible »
Van Wijngaarden et coll., 2001 États-Unis	Cas-témoins population	843/773	Matrice emplois-expositions	1,2 [0,8-1,7]
Labrèche et coll., 2003 Canada	Cas-témoins hospitalière	608/667	Questionnaires spécialisés	1,3 [0,8-2,0]
McElroy et coll., 2007 États-Unis	Cas-témoins population	6 213/7 390	Matrice emplois-expositions	1,1 [0,9-1,2]
Kliukiene et coll., 2003 Norvège	CT dans cohorte opératrices radio		Matrice emplois-expositions	< 50 ans : 1,8 [0,6-5,4] ≥ 50 ans : 2,4 [0,9-6,4]
Kliukiene et coll., 2004 Norvège	Cas-témoins dans cohorte en population	1 830/3 660	Matrice emplois-expositions	1,1 [0,9-1,4]
Forssen et coll., 2005 Suède	Cas-témoins dans cohorte en population	20 400/116 227	Matrice emplois-expositions	1,0 [0,9-1,1]

Les études sur l'exposition résidentielle effectuées aux États-Unis se sont attachées à évaluer l'exposition à partir de mesures de champs magnétiques effectuées au domicile des sujets à l'aide de dosimètres, ou à l'aide d'une technique de classement des habitations appelée code de câblage (*wiring code*) basée sur la configuration des lignes électriques à proximité de l'habitation. Quelle que soit la méthode utilisée, elle ne montre pas de lien avec le cancer du sein. Une étude effectuée en Norvège montre en revanche une association avec le cancer du sein chez les femmes dont les habitations sont considérées comme fortement exposées selon des calculs d'exposition au

champ magnétique tenant compte de la distance et du type de lignes électriques autour de l'habitation, ainsi que de la charge annuelle moyenne en courant électrique ayant traversé les lignes électriques. Toutefois, cette étude ne montre pas de relation dose-effet nette entre le risque de cancer du sein et l'exposition, et l'association observée disparaît lorsque les expositions d'origine résidentielle et professionnelle sont considérées simultanément (tableau 31.X).

Enfin, plusieurs études se sont intéressées à l'exposition aux champs magnétiques ELF produites par les couvertures chauffantes (Davis et coll., 2002 ; Kabat et coll., 2003 ; Zhu et coll., 2003). Seule l'étude de Zhu et coll. (2003) montrait une association avec l'utilisation de ces appareils électriques.

Au total, à l'exception de quelques études portant sur les expositions résidentielles ELF et une étude portant sur l'utilisation de couvertures chauffantes, il n'existe pas de lien convaincant entre l'exposition aux champs magnétiques ELF et le cancer du sein. Les études les plus récentes utilisant des méthodes approfondies pour évaluer les expositions permettent de conclure que les champs magnétiques d'extrêmement basse fréquence ne sont vraisemblablement pas à l'origine d'un risque accru de cancer du sein.

Tableau 31.X : Expositions résidentielles aux champs magnétiques en rapport avec le cancer du sein (études publiées depuis 2001)

Référence Pays	Type d'étude	Cas/ Témoins	Exposition	Classe d'exposition élevée	OR [IC 95 %]
Davis et coll., 2002 États-Unis, Seattle	Cas-témoins population	813/793	Mesures à domicile + code de câblage	Exposition ≥ 0,73 μT[a]	0,9 [0,7-1,3]
Schoenfeld et coll., 2003 États-Unis, Long Island	Cas-témoins population	576/ 585	Mesures à domicile + code de câblage	Exposition 24 h ≥ 0,172 μT	1,1 [0,8-1,5]
London et coll., 2003 États-Unis, Los Angeles	Cas-témoins dans cohorte en population	347/286	Mesures à domicile + code de câblage	Exposition moyenne 7 jours ≥ 0,088 μT	1,3 [0,8-2,1]
Kliukiene et coll., 2004 Norvège	Cas-témoins dans cohorte en population	1 830/3 660	Calcul des champs magnétiques	Exposition moyenne ≥ 0,05 μT	1,6 [1,3-1,8]

[a] μT : microtesla

Exposition à la lumière durant la nuit

Plus récemment, des études ont été réalisées afin de tester l'hypothèse que les perturbations du rythme circadien liées à l'exposition à la lumière durant la nuit pouvaient être à l'origine de l'augmentation de l'incidence des

cancers du sein dans les sociétés modernes. Les études effectuées portent jusqu'à présent sur des groupes professionnels ayant des horaires de travail de nuit, cette approche permettant aisément d'identifier des femmes exposées à la lumière durant la nuit et de quantifier la durée de cette exposition. Les études réalisées sont résumées dans le tableau 31.XI qui comporte des études de type cas-témoins en population générale, et des cohortes d'infirmières chez lesquelles le travail de nuit est relativement commun.

À l'exception de l'étude de O'Leary et coll. (2006) de taille relativement modeste, on constate que toutes les études réalisées montrent des associations significatives entre le travail de nuit et le risque de cancer du sein. Les risques relatifs sont ajustés sur les facteurs de risque des cancers du sein (parité, âge à la première grossesse…). Elles sont également assorties d'une relation dose-effet avec la durée du travail de nuit. Ces résultats sont prometteurs et doivent être confirmés par des études réalisées dans des populations différentes. À l'occasion d'une monographie récente (publication en cours), le CIRC a classé le travail de nuit dans la catégorie 2A des cancérogènes probables sur la base de ces éléments.

Tableau 31.XI : Études sur le travail de nuit en rapport avec le cancer du sein

Référence	Type d'étude	Taille de l'étude	Exposition	RR [IC 95 %]	Tendance p
Hansen, 2001 Danemark	Cas-témoins en population	7 035 cas 7 035 témoins	> 6 ans dans un emploi avec horaires de nuit	1,70 [1,30-1,70]	0,02
Davis et coll., 2001 États-Unis	Cas-témoins en population	813 cas 793 témoins	A déjà travaillé de nuit	1,60 [1,00-2,50]	0,01
O'Leary et coll., 2006 États-Unis	Cas-témoins en population	576 cas 585 témoins	Emplois avec horaires de nuit	1,04 [0,79-1,38]	
Schernhammer et coll., 2001 États-Unis	Cohorte d'infirmières	78 562 femmes 2 441 cas	≥ 30 ans de travail de nuit au moins 3 nuits par mois	1,36 [1,04-1,78]	0,02
Schernhammer et coll., 2006 États-Unis	Cohorte d'infirmières	115 022 femmes 10 352 cas	≥ 20 ans de travail de nuit au moins 3 nuits par mois	1,79 [1,06-3,01]	0,65
Lie et coll., 2006 Norvège	Cas-témoins dans cohorte d'infirmières	537 cas 2 148 témoins	≥ 30 ans de travail de nuit au moins 3 nuits par mois	2,21 [1,10-4,45]	0,01

Autres facteurs de risques

Au cours de cette dernière décennie, on a montré que de nombreux composés de l'environnement étaient capables d'interférer dans le métabolisme des œstrogènes ou de mimer leur effet. L'origine de ces composés est diverse,

puisque l'on y range des molécules d'origine végétale, telles que les phyto-œstrogènes, ou des molécules d'origine anthropique, industrielle ou agricole (pesticides, PCB, phtalates…). Ces molécules sont en général de type organique, et ce n'est que récemment qu'il a été montré que des ions métalliques étaient également capables d'interférer avec le métabolisme des œstrogènes, définissant une classe de xéno-œstrogènes non organiques appelés métallœstrogènes (Safe, 2003). Ces composés remplissent plusieurs des critères les qualifiant de perturbateurs endocriniens : le test d'utérotrophisation est positif ; ils sont capables de se lier au RE (*Estrogen Receptor*) en déplaçant l'hétérodimère, et de stimuler la prolifération des MCF7 à une concentration de 10^{-5}. Enfin on les a retrouvés dans le tissu tumoral. Ces métallo-œstrogènes comprennent l'aluminium, l'antimoine, l'arsenite, le baryum, le cadmium, le chromium, le cobalt, le cuivre, le plomb, le mercure, le nickel, le sélénium, l'étain et le vanadate (Darbre, 2006).

Cosmétiques

Dans les produits cosmétiques, et notamment dans les anti-perspirants et les déodorants, on trouve de l'aluminium associé à des alkyl esters de l'acide p-hydroxyparabenzoïque (parabènes). Ces parabènes et notamment le benzylparabène et l'isobutyl parabène ont démontré une activité œstrogénique dans des modèles animaux ou cellulaires comparable à celle de l'œstradiol (10^{-8} M) à des concentrations de 10^{-5} M (Darbre et coll., 2003). Il existe une fréquence d'augmentation constante des tumeurs du quadrant supéro-externe (TQSE) et une plus grande instabilité génomique des TQSE, ce qui suggère un facteur causal local.

Une étude cas-témoins (813/865) a été réalisée par Mirick et coll, (2002). Les résultats ont été négatifs pour les antiperspirants avec ou sans rasage. Sur 444 femmes de 20 à 74 ans, utilisant de façon courante les déodorants, le risque relatif estimé de cancer du sein (OR) était de 1,2 à la limite de la significativité (IC 95 % [0,9-2,5]), mais les auteurs ont conclu qu'il n'y avait aucune relation entre anti-perspirants et déodorants et cancer du sein (tableau 31.XII).

Tableau 31.XII : Risque de cancer du sein associé à l'utilisation de déodorants

Déodorant toujours, régulièrement	Nombre de cas (%)	Nombre de témoins (%)	OR ajusté [IC 95 %]
Non	206 (30)	238 (35)	1
Oui	479 (70)	445 (65)	1,2 [0,9-2,5]
Déodorant régulièrement après rasage			
Non	355 (52,0)	381 (56,4)	1
Oui	327 (48,0)	294 (43,6)	1,2 [0,9-2,5]

Cependant, dans une étude rétrospective portant sur 437 questionnaires reçus issus des 1 443 adressés à des patientes présentant un cancer du sein, McGrath et coll. (2003) ont mis en évidence une différence significative de l'âge au diagnostic du cancer du sein (52,6 ans), entre les fréquentes utilisatrices de l'utilisation de perspirants déodorants associés au rasage de l'aisselle, (supposée faciliter l'absorption cutanée et tissulaire des xéno-œstrogènes), celles qui utilisent fréquemment les antisperspirants et déodorants mais avec des rasages moins fréquents (58,63), celles qui exercent rarement les deux actions (64,92), et celles qui ne le font jamais (67,34). Les différences sont plus importantes quand on considère la sous-population des caucasiennes. Les auteurs concluent que ces résultats demandent confirmation par plus d'études d'épidémiologie analytique.

En résumé, on peut constater que si l'hypothèse biologique est plausible, les études épidémiologiques n'apportent pas d'arguments forts pour la relation entre antiperspirants et déodorants, même après rasage. Il faut cependant dire que l'exposition est difficile à estimer ; déclarative, elle est sujette à des biais de mémoire ; de plus, les produits peuvent être de différentes teneurs. Ces erreurs de classification tendent à minorer la relation.

Styrène

Une étude écologique conduite au Texas a mis en corrélation les cas de cancer du sein des 254 comtés du Texas (54 487 au total) avec les concentrations de 12 polluants toxiques référencés par l'EPA (Coyle et coll., 2005). La régression multivariée a identifié le styrène comme seul polluant significativement corrélé à l'incidence du cancer du sein. Le styrène fait partie du groupe 2B de la liste IARC des cancérogènes. Il n'a pas d'effet de type œstrogénique. Le styrène est un liquide organique utilisé dans la synthèse des plastiques, dans les résines et les peintures et présent également dans la fumée du tabac. On le trouve également dans les aliments qui ont été contenus et conservés dans des récipients en polystyrène.

S'il paraît difficile d'identifier de façon précise quel risque peut être associé au styrène, il faut retenir l'aspect ubiquitaire de ce polluant.

Virus d'Epstein Barr (EB)

Le virus EB a été retrouvé dans les tumeurs du sein, identifié par son antigène nucléaire (EBNA)[31] et ses protéines spécifiques (LMP-1, ZEBRA).

31. L'implication du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans le cancer du sein est probablement un artefact dû à la reconnaissance croisée de la protéine endogène MAGE par un anticorps anti-EBNA1 (Murray, 2006).

La moitié des études ne retrouvent jamais les marqueurs du virus EB ; celles qui l'observent ne retrouvent que 48 à 50 % des cellules comptées portant les marqueurs EBV. Le virus EB infecte environ 90 % de la population, et persiste dans les lymphocytes. On a maintenant admis l'idée qu'il n'existe pas de relation causale entre le virus EB et le cancer du sein (Herrmann et Niedobitek, 2003).

En conclusion, la grande majorité des études ayant recherché le lien entre l'exposition au DDT/DDE et aux PCB ne montrent pas d'association entre l'exposition à ces composés organochlorés et le cancer du sein. Cette absence d'association persiste généralement après stratification sur le statut ménopausique, la lactation, le type de récepteurs hormonaux. Pour le DDT/DDE, deux méta-analyses ne montrent pas d'augmentation de l'*odds ratio* commun. Pour les PCB, l'absence d'association persiste lorsque les congénères sont pris en compte individuellement. Les niveaux biologiques de DDT/DDE ont progressivement décru au cours du temps depuis l'interdiction de cet insecticide dans les pays occidentaux dans les années 1970. Au vu de ces résultats, il est peu probable que de nouvelles études sur les cancers du sein incidents fondées sur des mesures de DDE/DDT pratiquées sur des prélèvements de sérum ou de tissus adipeux effectués à distance des pics d'exposition au DDT survenus dans les années 1960, puissent mettre en évidence une relation entre cette exposition et le cancer du sein. L'utilisation de biomarqueurs destinés à évaluer les expositions dont les niveaux les plus élevés sont survenus de nombreuses années auparavant, et ceci malgré les longues demi-vies des composés étudiés, peut en effet avoir comme effet de diluer les associations avec le cancer du sein, et d'expliquer les résultats faussement négatifs observés. Il serait toutefois possible à l'avenir d'améliorer les modèles de risque en incluant les facteurs pharmacocinétiques connus et les informations environnementales disponibles sur l'exposition au DDT (Wolff et coll., 2005 et 2007). Ainsi des informations sur l'indice de masse corporelle, les variations du poids au cours du temps, l'alimentation, les lieux de résidence, les expositions professionnelles, et les profils métaboliques des sujets permettraient de documenter les niveaux biologiques observés et d'approfondir l'étude des relations entre expositions aux pesticides organochlorés et le cancer du sein. Ces améliorations pourraient être réalisées dans le cadre d'analyses poolées incluant les données de différentes études afin d'accroître la puissance statistique des analyses.

Les résultats de l'étude portant sur la cohorte de Seveso vont dans le sens d'un effet cancérogène de la TCDD, et confortent ceux obtenus sur des modèles animaux. Cependant, de nombreuses questions restent ouvertes, telles que le rôle des autres congénères, la synergie entre congénères et avec les autres perturbateurs endocriniens, ces derniers aspects posant le problème de la dose efficace. Il est nécessaire qu'un plus grand nombre d'études sur l'exposition aux dioxines en rapport avec le cancer du sein soit réalisé.

Pour l'ensemble des composés organochlorés, y compris la dioxine et les furanes, l'étude des facteurs de susceptibilité génétique en rapport avec l'exposition constitue une voie de recherche insuffisamment explorée. Il n'est pas exclu que l'on puisse démontrer l'existence de profils génétiques particuliers rendant les femmes plus susceptibles de développer un cancer du sein en présence d'une exposition aux composés organochlorés. L'interaction entre le gène *CYP1A1* et l'exposition au PCB constitue un premier exemple d'interaction possible qui nécessite des recherches plus approfondies. Ces recherches se heurtent toutefois à d'importantes difficultés en termes d'effectifs de sujets nécessaires. Des analyses poolées incluant plusieurs études disposant des données nécessaires pourraient là aussi s'avérer utiles.

Quant aux autres polluants, si on ne peut pas conclure sur une relation de causalité, on doit garder présent à l'esprit l'aspect ubiquitaire de nombre de ces polluants et la possibilité de synergie entre eux.

Bibliographie

AHN J, GAMMON MD, SANTELLA RM, GAUDET MM, BRITTON JA, et coll. Effects of glutathione s-transferase a1 (GSTA1) genotype and potential modifiers on breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2006, **27** : 1876-1882

ARONSON KJ, MILLER AB, WOOLCOTT CG, STERNS EE, MCCREADY DR, et coll. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9** : 55-63

ASCHENGRAU A, COOGAN PF, QUINN M, CASHINS LJ. Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *Am J Ind Med* 1998, **34** : 6-14

BACCARELLI A, PERSATORI A, LANDI M, CONSONNI B, BERTAZZI P. Long term endocrine related outcomes in 2-3-7-8- TCDD exposure : The Seveso mortality study. *Organohalogen compounds* 1999, **42** : 43-47

BAGGA D, ANDERS KH, WANG HJ, ROBERTS E, GLASPY JA. Organochlorine pesticide content of breast adipose tissue from women with breast cancer and control subjects. *J Natl Cancer Inst.* 2000, **92** : 750-753

BAND P, LE N, FANG R, DESCHAMPS M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 2002, **360** : 1044-1049

BERRINO F, CAPOCACCIA R, ESTEVE J, GATTA G, HAKULINEN T, et coll. Survival of Cancer Patients in Europe: the EUROCARE-2 Study. IARC Scientific Publications N°151, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1999

BONNER MR, NIE J, HAN D, VENA JE, ROGERSON P, et coll. Secondhand smoke exposure in early life and the risk of breast cancer among smokers (United States). *Cancer Causes Controls* 2005, **16** : 683-689

BRADBURY BD, WILK JB, ASCHENGRAU A, LASH TL. Departure from multiplicative interaction for catechol-O-methyltransferase genotype and active/passive exposure to tobacco smoke among women with breast cancer. *J Carcinog* 2006, **5** : 3

BRODY JG, ASCHENGRAU A, MCKELVEY W, RUDEL RA, SWARTZ CH, KENNEDY T. Breast cancer risk and historical exposure to pesticides from wide-area applications assessed with GIS. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 889-897

CASSIDY RA, NATARAJAN S, VAUGHAN GM. The link between the insecticide heptachlor epoxide, estradiol, and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005, **90** : 55-64

CHANG-CLAUDE J, KROPP S, JAGER B, BARTSCH H, RISCH A. Differential effect of NAT2 on the association between active and passive smoke exposure and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, **11** : 698-704

CHARLIER C, ALBERT A, HERMAN P, HAMOIR E, GASPARD U, et coll. Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occup Environ Med* 2003, **60** : 348-351

CHARLIER C, FOIDART JM, PITANCE F, HERMAN P, GASPARD U, et coll. Environmental dichlorodiphenyltrichlorethane or hexachlorobenzene exposure and breast cancer: is there a risk? *Clin Chem Lab Med* 2004a, **42** : 222-227

CHARLIER CJ, ALBERT AI, ZHANG L, DUBOIS NG, PLOMTEUX GJ. Polychlorinated biphenyls contamination in women with breast cancer. *Clin Chim Acta* 2004b, **347** : 177-181

CLAVEL-CHAPELON F, GERBER M. Reproductive factors and breast cancer risk: do they differ according to age at diagnosis ? *Breast Cancer Research and Treatment* 2002, **72** : 107-115

COHN BA, WOLFF MS, CIRILLO PM, SHOLTZ RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007, **115** :1406-1414

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996, **347** : 1713-1727

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997, **350** : 1047-1059

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet* 2001, **358** : 1389-1399

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *British Journal of Cancer* 2002a, **87** : 1234-1245

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002b, **360** : 187-195

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004, **363** : 1007-1016

COOGAN PF, CLAPP RW, NEWCOMB PA, MITTENDORF R, BOGDAN G, et coll. Variation in female breast cancer risk by occupation. *Am J Ind Med* 1996, **30** : 430-437

COYLE YM, HINANLS, EUHUS DM, MINHAJUDDIN ATM. An ecological study of the association of environmental chemicals on breast cancer incidence in Texas. *Breast Cancer Res Treatment* 2005, **92** :107-114

CUZICK J. Epidemiology of breast cancer | selected highlights. *Breast* 2003, **12** : 405-411

DANO H, HANSEN KD, JENSEN P, PETERSEN JH, JACOBSEN R, EWERTZ M, LYNGE E. Fertility pattern does not explain social gradient in breast cancer in denmark. *Int J Cancer* 2004, **111** : 451-456

DARBRE PD, BYFORD JR, SHAW LE, HALL S, COLDHAM NG. Oestrogenic activity of benzylparaben. *J applied Toxicol* 2003, **23** : 43-51

DARBRE PD. Metalloestrogesn: an emerging class of xenoestrogens with potential to add to the estrogenic burden of human breast. *J Applied Toxicol* 2006, **26** :191-197

DAVIS S, MIRICK DK, STEVENS RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001, **93** : 1557-1562

DAVIS S, MIRICK DK, STEVENS RG. Residential magnetic fields and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2002, **155** : 446-454

DELFINO RJ, SMITH C, WEST JG, LIN HJ, WHITE E, et coll. Breast cancer, passive and active cigarette smoking and N-acetyltransferase 2 genotype. *Pharmacogenetics* 2000, **10** : 461-469

DEMERS A, AYOTTE P, BRISSON J, DODIN S, ROBERT J, DEWAILLY E. Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9** : 161-166

DEMERS A, AYOTTE P, BRISSON J, DODIN S, ROBERT J, DEWAILLY E. Plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and the risk of breast cancer: a congener-specific analysis. *Am J Epidemiol* 2002, **155** : 629-635

DEWAILLY E, AYOTTE P, BRISSON J, DODIN S. Breast cancer and organochlorines. *Lancet* 1994a, **344** : 1707-1708

DEWAILLY E, DODIN S, VERREAULT R, AYOTTE P, SAUVÉ L, et coll. High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994b, **86** : 232-234

DJORDJEVIC MV, HOFFMANN D, FAN J, PROKOPCZYK B, CITRON ML, et coll. Assessment of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose

breast tissue using a supercritical fluid extraction method. *Carcinogenesis* 1994, **15** : 2581-2585

DORGAN JF, BROCK JW, ROTHMAN N, NEEDHAM LL, MILLER R, et coll. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control* 1999, **10** : 1-11

DUELL EJ, MILLIKAN RC, SAVITZ DA, NEWMAN B, SMITH JC, SCHELL MJ, SANDLER DP. A population-based case-control study of farming and breast cancer in North Carolina. *Epidemiology* 2000, **11** : 523-531

EGAN KM, STAMPFER MJ, HUNTER D, HANKINSON S, ROSNER BA, et coll. Active and passive smoking in breast cancer: prospective results from the Nurses' Health Study. *Epidemiology* 2002, **13** : 138-145

ELLISON RC, ZHANG Y, MCLENNAN CE, ROTHMAN KJ. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 2001, **154** : 740-747

ENDOGENOUS HORMONES AND BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute* 2002, **94** : 606-616

ENDOGENOUS HORMONES AND BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute* 2003, **95** : 1218-1226

ENGEL LS, HILL DA, HOPPIN JA, LUBIN JH, LYNCH CF, et coll. Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2005, **161** :121-135

ESKENAZI B, MOCARELLI P, WARNER M, SAMUELS S, NEEDHAM L, et coll. Seveso Women Health Study. Does zone of residence predicts TCDD exposure ? *Chemosphere* 2001, **43** : 937-942

FALCK FJR, RICCI AJR, WOLFF MS, GODBOLD J, DECKERS P. Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health* 1992, **47** : 143-146

FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Press, Lyon, version 1.0, 2001 (disponible sur wwwdep. iarc.fr/globocan/globocan.htm).

FORSSEN UM, FEYCHTING M, RUTQVIST LE, FLODERUS B, AHLBOM A. Occupational and residential magnetic field exposure and breast cancer in females. *Epidemiology* 2000, **11** : 24-29

FORSSEN UM, RUTQVIST LE, AHLBOM A, FEYCHTING M. Occupational Magnetic Fields and Female Breast Cancer: A Case-Control Study using Swedish Population Registers and New Exposure Data. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 250-259

FOURNIER A, BERRINO F, CLAVEL-CHAPELON F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008, **107** : 103-111

FRIEDENREICH CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *European Journal of Cancer Prevention* 2001, **10** : 15-32

FRIEDENREICH CM, ORENSTEIN MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *Journal of Nutrition* 2002, **132**(suppl 11) : 3456S-3464S

GAMMON MD, NEUGUT AI, SANTELLA RM, TEITELBAUM SL, BRITTON JA, et coll. The Long Island Breast Cancer Study Project: description of a multi- institutional collaboration to identify environmental risk factors for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002a, **74** : 235-254

GAMMON MD, SANTELLA RM, NEUGUT AI, ENG SM, TEITELBAUM SL, et coll.. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. I. Polycyclic aromatic hydrocarbon DNA adducts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002b, **11** : 677-685

GAMMON MD, WOLFF MS, NEUGUT AI, ENG SM, TEITELBAUM SL, et coll. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002c, **11** : 686-697

GAMMON MD, ENG SM, TEITELBAUM SL, BRITTON JA, KABAT GC, et coll. Environmental tobacco smoke and breast cancer incidence. *Environ Res* 2004, **96** : 176-185

GATTO NM, LONGNECKER MP, PRESS MF, SULLIVAN-HALLEY J, KEAN-COWDIN R, BERNSTEIN L. Serum organochlorines and breast cancer: a case-control study among African-American women. *Cancer Causes Control* 2007, **18** : 29-39

GAUDET MM, GAMMON MD, SANTELLA RM, BRITTON JA, TEITELBAUM SL, et coll. MnSOD val-9ala genotype, pro- and anti-oxidant environmental modifiers, and breast cancer among women on Long Island, New York. *Cancer Causes Control* 2005, **16** : 1225-1234

GRAM IT, BRAATEN T, TERRY PD, SASCO AJ, ADAMI HO, LUND E, WEIDERPASS E.Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers.*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 **14** : 61-66

GOLDBERG MS, LABRECHE F. Occupational risk factors for female breast cancer: a review. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 145-156

GROSCLAUDE P, COLONNA M, HEDELIN G, TRETARRE B, ARVEUX P, et coll. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001, **70** : 137-143

GUTTES S, FAILING K, NEUMANN K, KLEINSTEIN J, GEORGII S, BRUNN H. Chlororganic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease. *Arch Environ Contam Toxicol* 1998, **35** : 140-147

HANAOKA T, YAMAMOTO S, SOBUE T, SASAKI S, TSUGANE S. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. *Int J Cancer* 2004, **114** : 317-322

HANSEN J. Breast cancer risk among relatively young women employed in solvent-using industries. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 43-47

HANSEN J. Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. *Am J Ind Med* 2000, **37** : 349-352

HANSEN J. Light at night, shiftwork, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2001, **93** : 1513-1515

HARDELL L, LINDSTROM G, LILJEGREN G, DAHL P, MAGNUSON A. Increased concentrations of octachlorodibenzo-p-dioxin in cases with breast cancer--results from a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1996, **5** : 351-357

HELZLSOUER KJ, ALBERG AJ, HUANG HY, HOFFMAN SC, STRICKLAND PT, et coll. Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 525-532

HENDERSON BE, PIKE MC, BERNSTEIN L, ROSS RK. Breast cancer. *In* : Cancer Epidemiology and Prevention. SCHOTTENFELD D, FRAUMENI JF (eds). Oxford University Press, New York, NY, 1996, 1283-284, 022-1039

HERRMANN K, NIEDOBITEK G. Lack of evidence for an association of Epstein-Barr virus infection with breast cacinoma. *Breast Cancer Res* 2003, **5** : R13-7 Epub

HIRAYAMA T. Lung cancer and other diseases related to passive smoking: a large-scale cohort study. *In* : Control of tobacco related cancers and other diseases. GUPTA PC, HAMNER III JE, MURTI PR (eds). International symposium 1990, Bombay, Oxford University Press, 1992 :129-137

HOYER AP, GRANDJEAN P, JORGENSEN T, BROCK JW, HARTVIG HB. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 1998, **352** : 1816-1820

HOYER AP, JORGENSEN T, GRANDJEAN P, HARTVIG HB. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 2000, **11** : 177-184

HOYER AP, JORGENSEN T, RANK F, GRANDJEAN P. Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case- control study. *BMC Cancer* 2001, **1** : 8

HOYER AP, GERDES AM, JORGENSEN T, RANK F, HARTVIG HB. Organochlorines, p53 mutations in relation to breast cancer risk and survival. A Danish cohort-nested case-controls study. *Breast Cancer Res Treat* 2002, **71** : 59-65

HUNTER DJ, HANKINSON SE, LADEN F, COLDITZ GA, MANSON JE, et coll. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997, **337** : 1253-1258

IARC. Polychlorinated dibenzo-paradioxine and polychlorinated dibenzo-furanes. Monographs, 1997 69th edn, Lyon, France, World Health Organisation

IARC. Non-ionizing radiation, part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France, IARC press 2002, I

IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CANCER-PREVENTIVE STRATEGIES. Weight Control and Physical Activity. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2002

IBARLUZEA JJ, FERNANDEZ MF, SANTA-MARINA L, OLEA-SERRANO MF, RIVAS AM, et coll. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 2004, **15** : 591-600

ISHIBE N, HANKINSON SE, COLDITZ GA, SPIEGELMAN D, WILLETT WC, et coll. Cigarette smoking, cytochrome P450 1A1 polymorphisms, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Res* 1998, **58** : 667-671

JEE SH, OHRR H, KIM IS. Effects of husbands' smoking on the incidence of lung cancer in Korean women. *Int J Epidemiol* 1999, **28** : 824-828

JOHNSON KC, HU J, MAO Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control* 2000, **11** : 211-221

JOHNSON KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2005, **117** : 619-628

KABAT GC, O'LEARY ES, SCHOENFELD ER, GREENE JM, GRIMSON R, et coll. Electric blanket use and breast cancer on Long Island. *Epidemiology* 2003, **14** : 514-520

KELSEY JL, HORN-ROSS PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993, **15** : 7-16

KHUDER SA, SIMON VJJR. Is there an association between passive smoking and breast cancer? *Eur J Epidemiol* 2000, **16** : 1117-11121

KLIUKIENE J, TYNES T, MARTINSEN JI, BLAASAAS KG, ANDERSEN A. Incidence of breast cancer in a Norwegian cohort of women with potential workplace exposure to 50 Hz magnetic fields. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 147-154

KLIUKIENE J, TYNES T, ANDERSEN A. Follow-up of radio and telegraph operators with exposure to electromagnetic fields and risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2003, **12** : 301-307

KLIUKIENE J, TYNES T, ANDERSEN A. Residential and occupational exposures to 50-Hz magnetic fields and breast cancer in women: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2004, **159** : 852-861

KOGEVINAS M, SARACCI R, WINKELMANN R, JOHNSON ES ,BERTAZZI PA, et coll. Cancer incidence and mortality in women occupationally exposed to chlorophenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *Cancer Causes Control* 1993, **4** : 547-553

KOGEVINAS M, BECHER H, BENN T, BERTAZZI PA, BOFFETTA P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 1061-1075

KRAJINOVIC M, GHADIRIAN P, RICHER C, SINNETT H, GANDINI S, et coll. Genetic susceptibility to breast cancer in French-Canadians: role of carcinogen-metabolizing enzymes and gene-environment interactions. *Int J Cancer* 2001, **92** : 220-225

KRIEGER N, WOLFF MS, HIATT RA, RIVERA M, VOGELMAN J, ORENTREICH N. Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst* 1994, **86** : 589-599

KROPP S, CHANG-CLAUDE J. Active and passive smoking and risk of breast cancer by age 50 years among German women. *Am J Epidemiol* 2002, **156** : 616-26

LABRECHE FP, GOLDBERG MS. Exposure to organic solvents and breast cancer in women: a hypothesis. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 1-14

LABRECHE F, GOLDBERG MS, VALOIS MF, NADON L, RICHARDSON L, LAKHANI R, LATREILLE B. Occupational exposures to extremely low frequency magnetic fields and postmenopausal breast cancer. *Am J Ind Med* 2003, **44** : 643-652

LADEN F, COLLMAN G, IWAMOTO K, ALBERG AJ, BERKOWITZ GS, et coll. 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls and breast cancer: combined analysis of five US studies. *J Natl Cancer Inst* 2001a, **93** : 768-776

LADEN F, HANKINSON SE, WOLFF MS, COLDITZ GA, WILLETT WC, et coll. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 2001b, **91** : 568-574

LADEN F, ISHIBE N, HANKINSON SE, WOLFF MS, GERTIG DM, et coll. Polychlorinated Biphenyls, Cytochrome P450 1A1, and Breast Cancer Risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, **11** : 1560-1565

LASH TL, ASCHENGRAU A. Active and passive cigarette smoking and the occurrence of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1999, **149** : 5-12

LASH TL, ASCHENGRAU A. A null association between active or passive cigarette smoking and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2002, **75** : 181-184

LASH TL, BRADBURY BD, WILK JB, ASCHENGRAU A. A case-only analysis of the interaction between N-acetyltransferase 2 haplotypes and tobacco smoke in breast cancer etiology. *Breast Cancer Res* 2005, **7** : R385-393

LI Y, MILLIKAN RC, BELL DA, CUI L, TSE CK, NEWMAN B, CONWAY K. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms, and breast cancer risk among African American women and white women in North Carolina: a population-based case-control study. *Breast Cancer Res* 2005, **7** : R12-R18

LIE JA, ROESSINK J, KJAERHEIM K. Breast Cancer and Night Work among Norwegian Nurses. *Cancer Causes Control* 2006, **17** : 39-44

LILJEGREN G, HARDELL L, LINDSTROM G, DAHL P, MAGNUSON A. Case-control study on breast cancer and adipose tissue concentrations of congener specific polychlorinated biphenyls, DDE and hexachlorobenzene. *Eur J Cancer Prev* 1998, **7** : 135-140

LILLA C, RISCH A, KROPP S, CHANG-CLAUDE J. SULT1A1 genotype, active and passive smoking, and breast cancer risk by age 50 years in a German case-control study. *Breast Cancer Res* 2005, **7** : R229-237

LISSOWSKA J, BRINTON LA, ZATONSKI W, BLAIR A, BARDIN-MIKOLAJCZAK A, et coll. Tobacco smoking, NAT2 acetylation genotype and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2006, **119** : 1961-1969

LONDON SJ, POGODA JM, HWANG KL, LANGHOLZ B, MONROE KR, et coll.. Residential magnetic field exposure and breast cancer risk: a nested case-control study from a multiethnic cohort in Los Angeles County, California. *Am J Epidemiol* 2003, **158** : 969-980

LONGNECKER MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes and Control* 1994, **5** : 73-82

LOPEZ-CARRILLO L, BLAIR A, LOPEZ-CERVANTES M, CEBRIAN M, RUEDA C, et coll. Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: a case-control study from Mexico. *Cancer Res* 1997, **57** : 3728-3732

LOPEZ-CARRILLO L, LOPEZ-CERVANTES M, TORRES-SANCHEZ L, BLAIR A, CEBRIAN ME, GARCIA RM. Serum levels of beta-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls and breast cancer in Mexican women. *Eur J Cancer Prev* 2002, **11** : 129-135

LOPEZ-CERVANTES M, TORRES-SANCHEZ L, TOBIAS A, LOPEZ-CARRILLO L. Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 207-214

LUCENA RA, ALLAM MF, COSTABEBER IH, VILLAREJO ML, NAVAJAS RF. Breast cancer risk factors: PCB congeners. *Eur J Cancer Prev* 2001, **10** : 117-119

MADIGAN MP, ZIEGLER RG, BENICHOU J, BYRNE C, HOOVER RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87** : 1681-1685

MANZ A, BERGER J, DWYER JH, FLESCH-JANYS D, NAGEL S, WALTSGOTT H. Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* 1991, **338** : 959-964

MC GRATH K. An earlier age opf breast cancer diagnosis related to the frequent use of antiperspirant/deodorant and underarm shaving. *European J Cancer Prev* 2003, **12** : 4579-485

MCCREADY D, ARONSON KJ, CHU W, FAN W, VESPRINI D, NAROD SA. Breast tissue organochlorine levels and metabolic genotypes in relation to breast cancer risk Canada. *Cancer Causes Control* 2004, **15** : 399-418

MCELROY JA, EGAN KM, TITUS-ERNSTOFF L, ANDERSON HA, TRENTHAM-DIETZ A, et coll. Occupational exposure to electromagnetic field and breast cancer risk in a large, population-based, case-control study in the United States. *J Occup Environ Med* 2007, **49** : 266-274

MCPHERSON K, STEEL C M, DIXON JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *Br Med J* 2000, **321** : 624-628

MENDONCA GA, ELUF-NETO J, ANDRADA-SERPA MJ, CARMO PA, BARRETO HH, et coll. Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil. *Int J Cancer* 1999, **83** : 596-600

MENVIELLE G, LECLERC A, CHASTANG JF, LUCE D. Social inequalities in breast cancer mortality among French women: disappearing educational disparities from 1968 to 1996. *Br J Cancer* 2006, **94** :152-155

MILLER MD, MARTY MA, BROADWIN R, JOHNSON KC, SALMON AG, et coll. The association between exposure to environmental tobacco smoke and breast cancer: A review by the California Environmental Protection Agency Preventive Medicine 2007, **44** : 93-106

MILLIKAN RC, PITTMAN GS, NEWMAN B, TSE CK, SELMIN O, et coll. Cigarette smoking, N-acetyltransferases 1 and 2, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, **7** : 371-378

MILLIKAN R, DEVOTO E, DUELL EJ, TSE CK, SAVITZ DA, et coll. Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9** : 1233-1240

MINAMI Y, TSUBONO Y, NISHINO Y, OHUCHI N, SHIBUYA D, HISAMICHI S. The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect. *Int J Cancer* 2004, **108** : 901-906

MIRICK DK, DAVIS D, THOMAS DB. Antiperspirant use and the ris of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 1578-80

MORABIA A, BERNSTEIN M, HERITIER S, KHATCHATRIAN N. Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco smoke. *Am J Epidemiol* 1996,**143** : 918-28

MORABIA A. Smoking (active and passive) and breast cancer: epidemiologic evidence up to June 2001. *Environ Mol Mutagen* 2002, **39** : 89-95

MOYSICH KB, AMBROSONE CB, VENA JE, SHIELDS PG, MENDOLA P, et coll. Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, **7** : 181-188

MOYSICH KB, SHIELDS PG, FREUDENHEIM JL, SCHISTERMAN EF, VENA JE, et coll. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P4501A1 polymorphism, and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 41-44

MURRAY PG. Epstein-Barr virus in breast cancer: artefact or aetiological agent? *J Pathol* 2006, **209** : 427-429

MUSSALO-RAUHAMAA H, HASANEN E, PYYSALO H, ANTERVO K, KAUPPILA R, PANTZAR P. Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer* 1990, **66** : 2124-2128

NISHINO Y, TSUBONO Y, TSUJI I, KOMATSU S, KANEMURA S, et coll. Passive smoking at home and cancer risk: a population-based prospective study in Japanese non-smoking women. *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 797-802

OKASHA M, MCCARRON P, GUNNELL D, SMITH GD. Exposures in childhood, adolescence and early adulthood and breast cancer risk: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2003, **78** : 223-276

OLAYA-CONTRERAS P, RODRIGUEZ-VILLAMIL J, POSSO-VALENCIA HJ, CORTEZ JE. Organochlorine exposure and breast cancer risk in Colombian women. *Cad Saude Publica* 1998, **14** (suppl 3) : 125-132

O'LEARY ES, VENA JE, FREUDENHEIM JL, BRASURE J. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environ Res* 2004, **94** :134-144

O'LEARY ES, SCHOENFELD ER, STEVENS RG, KABAT GC, HENDERSON K, et coll. Shift work, light at night, and breast cancer on Long Island, New York. *Am J Epidemiol* 2006, **164** : 358-366

PALMER JR, ROSENBERG L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993, **15** :145-56

PAVUK M, CERHAN JR, LYNCH CF, KOCAN A, PETRIK J, CHOVANCOVA J.. Case-control study of PCBs, other organochlorines and breast cancer in Eastern Slovakia. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2003, **13** : 267-275

PETRALIA SA, VENA JE, FREUDENHEIM JL, DOSEMECI M, MICHALEK A, et coll. Risk of premenopausal breast cancer in association with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and benzene. *Scand J Work Environ Health* 1999, **25** : 215-221

PIRKLE JL, FLEGAL KM, BERNERT JT, BRODY DJ, ETZEL RA, MAURER KR. Exposure of the US population to environmental tobacco smoke: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1991. *JAMA* 1996, **275** : 1233-1240

POLLAN M, GUSTAVSSON P. High-risk occupations for breast cancer in the Swedish female working population. *Am J Public Health* 1999, **89** : 875-881

RAASCHOU-NIELSEN O, PAVUK M, LEBLANC A, DUMAS P, PHILIPPE WJ, et coll. Adipose organochlorine concentrations and risk of breast cancer among postmenopausal Danish women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 67-74

REMONTET L, BUEMI A, VELTEN M, JOUGLA E, ESTÈVE J. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, 2003a http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport cancer 2003)

REMONTET L, ESTÈVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidémiol Santé Publ* 2003b, **51** : 3-30

REYNOLDS P, HURLEY S, GOLDBERG DE, ANTON-CULVER H, BERNSTEIN L, et coll. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst* 2004**, 96** : 29-37

REYNOLDS P, HURLEY SE, PETREAS M, GOLDBERG DE, SMITH D, et coll. Adipose levels of dioxins and risk of breast cancers. *Cancer causes and controls* 2005, **16** : 525-535

ROCKHILL B, WEINBERG CR, NEWMAN B.. Population attributable fraction estimation for established breast cancer risk factors: considering the issues of high prevalence and unmodifiability. *Am J Epidemiol* 1998, **147** : 826-833

ROMIEU I, HERNANDEZ-AVILA M, LAZCANO-PONCE E, WEBER JP, DEWAILLY E. Breast cancer, lactation history, and serum organochlorines. *Am J Epidemiol* 2000, **152** : 363-370

RUBIN CH, LANIER A, KIESZAK S, BROCK JW, KOLLER KR, et coll. Breast cancer among Alaska Native women potentially exposed to environmental organochlorine chemicals. *Int J Circumpolar Health* 2006, **65** : 18-27

RUDEL RA, ATTFIELD KR, SCHIFANO JN, BRODY JG. Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer* 2007, **109** : 2635-2666

RUNDLE A, TANG D, ZHOU J, CHO S, PERERA F. The association between glutathione S-transferase M1 genotype and polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9** : 1079-1085

RUSIECKI JA, HOLFORD TR, ZAHM SH, ZHENG T. Polychlorinated biphenyls and breast cancer risk by combined estrogen and progesterone receptor status. *Eur J Epidemiol* 2004, **19** : 793-801

SAFE S. Cadmium'sdisguise dupes the estrogen receptor. *Nat Med* 2003, **9** : 1000-1001

SANDLER DP, EVERSON RB, WILCOX AJ. Passive smoking in adulthood and cancer risk. *Am J Epidemiol* 1985, **121** : 37-48

SANT M, AARELEID T, BERRINO F, BIELSKA LASOTA M, CARLI PM, et coll. EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94. Results and commentary. *Ann Oncol* 2003, **14** (suppl 5) : v61-v118

SAINTOT M, MALAVEILLE C, HAUTEFEUILLE A, GERBER M. Interaction between genetic polymorphism of cytochrome P450-1B1 and environmental pollutants in breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2004, **13** : 83-86

SAINTOT M, MALAVEILLE C, HAUTEFEUILLE A, GERBER M. Interactions between genetic polymorphism of cytochrome P450-1B1, sulfotransferase 1A1, catechol-o-methyltransferase and tobacco exposure in breast cancer risk. *Int J Cancer* 2003, **107** : 652-657

SCHECTER A, TONIOLO P, DAI LC, THUY LT, WOLFF MS. Blood levels of DDT and breast cancer risk among women living in the north of Vietnam. *Arch Environ Contam Toxicol* 1997, **33** : 453-456

SCHERNHAMMER ES, KROENKE CH, LADEN F, HANKINSON SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2006, **17** : 108-111

SCHERNHAMMER ES, LADEN F, SPEIZER FE, WILLETT WC, HUNTER DJ, et coll. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2001, **93** : 1563-1568

SCHILDKRAUT JM, DEMARK-WAHNEFRIED W, DEVOTO E, HUGHES C, LASETER JL, NEWMAN B. Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 179-183

SCHOENFELD ER, O'LEARY ES, HENDERSON K, GRIMSON R, KABAT GC, et coll.. Electromagnetic fields and breast cancer on Long Island: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2003, **158** : 47-58

SHEN J, GAMMON MD, TERRY MB, WANG L, WANG Q, et coll. Polymorphisms in XRCC1 Modify the Association between Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-DNA Adducts, Cigarette Smoking, Dietary Antioxidants, and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 336-342

SHRUBSOLE MJ, GAO YT, DAI Q, SHU XO, RUAN ZX, et coll. Passive smoking and breast cancer risk among non-smoking Chinese women. *Int J Cancer* 2004, **110** : 605-609

SILLANPAA P, KATAJA V,ESKELINEN M, KOSMA VM, UUSITUPA M. Sulfotransferase 1a1 genotype as a potential modifier of breast cancer risk among premenopausal women. *Pharmacogenetics and Genomics* 2005, **15** : 749-752

SILLANPAA P, HEIKINHEIMO L, KATAJA V, ESKELINEN M, KOSMA VM, et coll. CYP1A1 and CYP1B1 genetic polymorphisms, smoking and breast cancer risk in a Finnish Caucasian population. *Breast Cancer Res Treat* 2007, **104** : 287-297

SMITH SJ, DEACON JM, CHILVERS CE. Alcohol, smoking, passive smoking and caffeine in relation to breast cancer risk in young women. UK National Case-Control Study Group. *Br J Cancer* 1994, **70** :112-119

SMITH-WARNER SA, SPIEGELMAN D, YAUN SS, VAN DEN BRANDT PA, FOLSOM AR, et coll. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *Journal of the American Medical Association* 1998, **279** : 535-540

SOTO AM, SONNENSCHEIN C, CHUNG KL, FERNANDEZ MF, OLEA N, SERRANO FO. The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect* 1995, **103** (suppl 7) : 113-122

STELLMAN SD, DJORDJEVIC MV, BRITTON JA, MUSCAT JE, CITRON ML, et coll.. Breast cancer risk in relation to adipose concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Long Island, New York. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9** : 1241-1249

STEVENS RG, DAVIS S, THOMAS DB, ANDERSON LE, WILSON BW. Electric Power, Pineal Function, and the Risk of Breast Cancer. *FASEB J* 1992, **6** : 853-860

STEVENS RG, REA MS. Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 279-287

STRAND BH, KUNST A, HUISMAN M, MENVIELLE G, GLICKMAN M, et coll. The reversed social gradient: higher breast cancer mortality in the higher educated compared to lower educated. A comparison of 11 European populations during the 1990s. *Eur J Cancer* 2007, **43** : 1200-1207

TANG D, CHO S, RUNDLE A, CHEN S, PHILLIPS D, et coll. Polymorphisms in the DNA repair enzyme XPD are associated with increased levels of PAH-DNA adducts in a case-control study of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002, **75** : 159-166

TANG D, RUNDLE A, MOONEY L, CHO S, SCHNABEL F, et coll. Sulfotransferase 1a1 (SULT1A1), pha-dna adduct levels in breast tissue and breast cancer risk in a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2003, **78** : 217-222

TEHARD B, FRIEDENREICH CM, OPPERT JM, CLAVEL-CHAPELON F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, **15** : 57-64

TERRY PD, MILLER AB, ROHAN TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: a long latency period? *Int J Cancer* 2002, **100** : 723-728

TERRY MB, GAMMON MD, ZHANG FF, ENG SM, SAGIV SK, et coll.. Polymorphism in the DNA repair gene XPD, polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts, cigarette smoking, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, **13** : 2053-2058

TOKUNAGA M, LAND CE, TOKUOKA S, NISHIMORI I, SODA M, AKIBA S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiation Research* 1994, **138** : 209-223

UNGER M, KIAER H, BLICHERT-TOFT M, OLSEN J, CLAUSEN J. Organochlorine compounds in human breast fat from deceased with and without breast cancer and in a biopsy material from newly diagnosed patients undergoing breast surgery. *Environ Res* 1984, **34** : 24-28

VAN DEN BRANDT PA, SPIEGELMAN D, YAUN SS, ADAMI HO, BEESON L, et coll. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology* 2000, **152** : 514-527

VAN WIJNGAARDEN E., NYLANDER-FRENCH LA, MILLIKAN RC, SAVITZ DA, LOOMIS D. Population-based case-control study of occupational exposure to electromagnetic fields and breast cancer. *Ann Epidemiol* 2001, **11** : 297-303

VAN'T VEER P, LOBBEZOO IE, MARTIN-MORENO JM, GUALLAR E, GOMEZ-ARACENA J, et coll. DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. *Br Med J* 1997, **315** : 81-85

WARD EM, SCHULTE P, GRAJEWSKI B, ANDERSEN A, PATTERSON DGJR, et coll. Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of Norwegian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9** : 1357-1367

WARNER M, ESKENAZI B, MOCARELLI P, GERTHOUX PM, SAMUELS S, et coll. Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* 2002, **110** : 625-628

WARTENBERG D, CALLE EE, THUN MJ, HEATH CW, JR., LALLY C, WOODRUFF T. Passive smoking exposure and female breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92** : 1666-1673

WOLFF MS, TONIOLO PG, LEE EW, RIVERA M, DUBIN N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993, **85** : 648-652

WOLFF MS, ANDERSON HA. Correspondence re: Schildkraut JM et coll. Environmental contaminants and body fat distribution. Cancer Epidemiol Biomark Prev, 8 : 179-183, 1999. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 951-952

WOLFF MS, BERKOWITZ GS, BROWER S, SENIE R, BLEIWEISS IJ, et coll.. Organochlorine exposures and breast cancer risk in New York City women. *Environ Res* 2000a, **84** : 151-161

WOLFF MS, ZELENIUCH-JACQUOTTE A, DUBIN N, TONIOLO P. Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000b, **9** : 271-277

WOLFF MS, BRITTON JA, TEITELBAUM SL, ENG S, DEYCH E, et coll. Improving organochlorine biomarker models for cancer research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 2224-2236

WOLFF MS, ANDERSON HA, BRITTON JA, ROTHMAN N. Pharmacokinetic Variability and Modern Epidemiology The Example of Dichlorodiphenyltrichloroethane, Body Mass Index, and Birth Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, **16** : 1925-1930

WOOLCOTT CG, ARONSON KJ, HANNA WM, SENGUPTA SK, MCCREADY DR, et coll. Organochlorines and breast cancer risk by receptor status, tumor size, and grade (Canada). *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 395-404

ZELENIUCH-JACQUOTTE A, SHORE RE, KOENIG KL, AKHMEDKHANOV A, AFANASYEVA Y, et coll. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *British Journal of Cancer* 2004, **90** : 153-159

ZHANG Y, WISE JP, HOLFORD TR, XIE H, BOYLE P, et coll. Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1 polymorphisms, and risk of breast cancer in Connecticut women. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 1177-1183

ZHAO Y, SHI Z, LIU L. Matched case-control study for detecting risk factors of breast cancer in women living in Chengdu. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1999, **20** : 91-94

ZHENG T, HOLFORD TR, MAYNE ST, WARD B, CARTER D, et coll. DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *Am J Epidemiol* 1999, **150** : 453-458

ZHENG T, HOLFORD TR, MAYNE ST, TESSARI J, WARD B, et coll. Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2'-bis(p-chlorophenyl)ethylene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000a, **9** : 167-174

ZHENG T, HOLFORD TR, TESSARI J, MAYNE ST, OWENS PH, et coll. Breast cancer risk associated with congeners of polychlorinated biphenyls. *Am J Epidemiol* 2000b, **152** : 50-58

ZHENG T, HOLFORD TR, TESSARI J, MAYNE ST, ZAHM SH, et coll. Oxychlordane and trans-nonachlor in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *J Epidemiol Biostat* 2000c, **5** :153-160

ZHENG T, HOLFORD TR, ZAHM SH, OWENS PH, BOYLE P, et coll. Cigarette smoking, glutathione-s-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, and breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2002, **13** : 637-645

ZHENG W, WEN WQ, GUSTAFSON DR, GROSS M, CERHAN JR, FOLSOM AR. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2002, **74** : 9-16

ZHU K, HUNTER S, PAYNE-WILKS K, ROLAND CL, FORBES DS. Use of electric bedding devices and risk of breast cancer in African-American women. *Am J Epidemiol* 2003, **158** : 798-806

Principaux constats et propositions

Classiquement on distingue les cancers *in situ* et les cancers infiltrants. Les cancers *in situ* correspondent à une prolifération de cellules malignes sans rupture de la membrane basale, donc ne comportant pas de risque théorique d'envahissement ganglionnaire. Les carcinomes canalaires *in situ* sont les plus fréquents, représentant 15 à 20 % des cancers du sein. Dans les carcinomes infiltrants, la prolifération tumorale dépasse la membrane basale et envahit le conjonctif palléal. La grande majorité des cancers infiltrants sont de type canalaire.

Jusqu'à la fin des années 1990, seules les données histologiques et cliniques permettaient de classer les différents types de cancer du sein. Plus récemment, l'utilisation de techniques génomiques à haut débit comme les puces à ADN a permis d'y ajouter une caractérisation moléculaire et de confirmer à ce niveau l'hétérogénéité de la maladie. Cinq sous-types majeurs exclusifs de cancers du sein ont été identifiés sur la base de l'expression transcriptionnelle d'environ 500 gènes : luminal A, luminal B, basal, ERBB2 et normal. Elle permet de dégager des groupes de pronostic différent. Les avancées moléculaires et cellulaires, conjointes et cohérentes, font progresser notre connaissance de l'oncogenèse mammaire.

Augmentation de l'incidence

Au niveau mondial, européen et français, le cancer du sein se situe au 1er rang de tous les cancers de la femme. En France, son incidence est en hausse constante depuis 25 ans : le nombre de nouveaux cas a plus que doublé, passant de 21 704 à 49 814 entre 1989 et 2005. Le taux d'incidence standardisé sur l'âge a presque doublé sur cette période passant de 56,8 à 101,5 pour 100 000 femmes. Si l'augmentation observée au cours des dernières décennies peut être en partie attribuée au développement du dépistage dans les pays industrialisés, la part liée à chacun des facteurs de risque connus ou suspectés est mal définie.

Le cancer du sein constitue une des principales causes des décès féminins, derrière les maladies cérébro-vasculaires et les cardiopathies ischémiques. Le nombre annuel de décès par cancer du sein a augmenté de 40 % en trente ans, principalement sur les deux premières décennies alors que les effectifs

de décès ont eu tendance à stagner au cours de la période la plus récente (1994-2004). Les taux de décès standardisés sur l'âge sur l'ensemble de la période sont restés très stables. Ce contraste entre l'augmentation des effectifs de décès et la stagnation des taux de décès sur les 30 dernières années s'explique essentiellement par le vieillissement de la population féminine au cours de cette période. On note également des disparités géographiques importantes. À l'exception des départements de la Meuse et de la Moselle, toute la moitié nord du pays a une mortalité élevée (selon une transversale allant de La Rochelle à Bourg en Bresse). La moitié sud-ouest de la France est à faible mortalité.

Risques liés aux gènes de prédisposition et de susceptibilité

Les mutations sur les gènes *BCRA1* et *BRCA2*, qui entraînent des risques extrêmement élevés de cancer du sein, sont rares et ne permettent d'expliquer qu'une faible proportion des cancers du sein d'origine familiale. Certains polymorphismes génétiques (appelés SNP pour *Single Nucleotide Polymorphism*) sont à l'inverse relativement fréquents dans la population (> 1 %) et pourraient être associés à un risque accru de cancer. Toutefois, le risque de cancer du sein associé à chacun de ces SNP, s'il existe, est faible, et leur rôle est difficile à mettre en évidence lorsqu'ils sont étudiés séparément. On s'est particulièrement intéressé aux polymorphismes sur des gènes dits « candidats » tels que les gènes codant pour les enzymes de phase I et II, qui jouent un rôle important dans le métabolisme des cancérogènes, et sont impliquées dans le métabolisme hormonal. Les résultats ne sont pas consistants d'une étude à l'autre. Le développement des techniques de puces à ADN permet dorénavant de balayer l'ensemble du génome humain et de prendre en compte un grand nombre de SNP simultanément. Cette technique est prometteuse et a permis récemment d'identifier certains gènes (par exemple le gène *FGFR2*) comme étant associés à un risque accru de cancer du sein. De nombreux autres gènes à faible pénétrance restent encore à découvrir.

Un facteur de risque reconnu

Le sein est l'un des organes les plus radiosensibles, et les radiations ionisantes constituent le seul facteur de risque environnemental établi du cancer du sein. Après irradiation unique et instantanée, comme à Hiroshima et Nagasaki, le cancer du sein est le plus fréquent des cancers radio-induits.

Les examens diagnostiques thoraciques répétés chez les jeunes filles augmentent le risque de cancer du sein chez les femmes jeunes pour des doses cumulées de 130 mGy. D'une manière générale, la radiothérapie pour pathologie maligne, ainsi que les examens radiodiagnostiques répétés peuvent conduire à une augmentation du risque de cancer du sein, que ce soit dans l'enfance ou à l'âge adulte. La réduction de débit de dose ou le fractionnement de la dose ne réduit pas le risque, pour une même dose totale. En revanche, le risque diminue fortement avec l'âge à l'exposition. À l'exception d'une seule d'entre elles, toutes les études épidémiologiques ont conclu à une absence ou à un très faible risque si l'exposition aux rayonnements ionisants a lieu à l'âge de 40 ans ou après. À ce jour, aucune relation entre la dose de rayonnements ionisants et le risque de cancer du sein n'a pu être mise en évidence chez les personnels navigants, ni chez les femmes travaillant dans les installations nucléaires de base. Des études doivent être poursuivies pour savoir si les antécédents familiaux de cancer du sein ou d'hyperplasie sont des facteurs de susceptibilité accrue aux radiations.

Des facteurs de risque suspectés

Les principales causes environnementales suspectées dans le cancer du sein chez la femme incluent les composés chimiques ayant des effets œstrogénomimétiques connus sous le nom de perturbateurs endocriniens ou xénoestrogènes (pesticides organochlorés, PCB, dioxines), différents composés chimiques reconnus comme des cancérogènes mammaires chez l'animal, ou certains agents physiques.

Les composés organochlorés (principalement DDT et DDE) sont des facteurs de risque possibles du cancer du sein du fait de leurs propriétés œstrogénomimétiques, mises en évidence à partir de tests de laboratoire. Bien que les résultats des études épidémiologiques indiquent globalement que les DDT et DDE mesurés dans le sang ou dans les graisses ne sont pas liés au risque de cancer du sein, plusieurs auteurs ont étudié cette association selon que la tumeur présentait ou non des récepteurs aux œstrogènes ou pas ou bien en stratifiant selon le groupe ethnique, le statut ménopausique, l'existence ou non de périodes d'allaitement, ou la présence de certains polymorphismes génétiques. En outre, les conclusions doivent être nuancées fortement selon la période où les prélèvements ont été pratiqués. Plusieurs études indiquent un lien avec le cancer du sein lorsque les mesures de DDT correspondent à des périodes de forte exposition, notamment lorsque ces expositions surviennent chez des femmes jeunes. Une étude rapporte également que le niveau élevé de DDT était associé à une augmentation significative de cancer du

sein chez les femmes possédant l'allèle nul du gène *GSTM1*. Ces études sont aujourd'hui insuffisantes. Il est important dans les études futures de pouvoir distinguer les différentes formes de pesticides utilisés, d'évaluer les quantités utilisées, et de préciser les périodes d'emploi par rapport aux différentes phases de développement de la glande mammaire.

Les PCB (Polychlorobiphényles), une famille de composés chimiques de synthèse, proche de la famille des dioxines, ont été utilisés depuis les années 1930 jusque dans les années 1970. Ces molécules sont très peu biodégradables et très solubles dans les huiles et dans les graisses végétales ou animales. Des niveaux élevés sont observés dans le lait maternel. Les études épidémiologiques montrent des associations faibles ou inexistantes avec les PCB dosés dans le sang ou dans la graisse. Des études récentes se sont intéressées à l'effet d'un polymorphisme génétique du gène *CYP1A1*, dont l'expression est induite par les PCB et qui intervient dans le métabolisme des hormones stéroïdes. Quatre études ont ainsi rapporté un risque de cancer du sein en relation avec les PCB plus élevé chez les femmes possédant le variant m2 sur le *CYP1A1* (substitution de l'isoleucine par la valine) que chez les femmes ne possédant pas ce polymorphisme. Ces résultats doivent être confirmés par des études ultérieures de plus grande taille.

En ce qui concerne les dioxines, les résultats de l'étude portant sur la cohorte des femmes exposées lors de l'accident de Seveso vont dans le sens d'un effet cancérogène de la TCDD, et confortent les résultats obtenus sur des modèles animaux. De nouvelles investigations sont nécessaires pour étudier les interactions gènes-environnement ou les interactions entre perturbateurs endocriniens.

Les données épidémiologiques actuelles sur les perturbateurs endocriniens d'origine environnementale sont donc peu concluantes. La mesure de l'exposition au cours des périodes pertinentes sur le plan étiologique constitue une difficulté majeure dans ces études.

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) tels que le benzo(a) pyrène sont des cancérogènes mammaires reconnus chez l'animal. Les sources d'exposition en population sont multiples et comprennent la fumée de tabac, la pollution atmosphérique, les gaz d'échappement automobile, et l'alimentation (aliments grillés et fumés). Quelques études épidémiologiques ont étudié les liens avec le cancer du sein soit à partir de mesures biologiques des adduits d'HAP à l'ADN, soit à partir d'évaluations des expositions professionnelles. Les résultats d'un très petit nombre d'études tendent à montrer l'existence d'un lien entre les HAP et le cancer du sein, notamment chez les sujets ayant des polymorphismes génétiques conduisant à une diminution de la capacité de réparation de l'ADN. Des recherches plus approfondies sont toutefois indispensables.

Concernant le tabac, lorsqu'une attention particulière est portée à la qualité de l'enregistrement de l'exposition au tabac passif (vérification que les sujets témoins ne sont pas exposés au tabac passif), ce qui a été fait dans une méta-analyse réalisée en 2005, on trouve un risque augmenté associé au tabac actif et passif. Des études récentes ont suggéré une augmentation du risque chez les fumeuses, en particulier si l'exposition était longue, ou avant une première grossesse, laissant penser que l'effet du tabac, à la fois cancérogène et anti-œstrogénique, pourrait varier au cours de la vie et selon le début de l'exposition. Le niveau de risque associé au tabac passif est assez faible, et seulement légèrement inférieur au niveau de risque associé au tabac actif. L'exposition au tabac passif semble augmenter davantage le risque de cancer avant la ménopause qu'après la ménopause. Le tabagisme passif (conjoint, exposition à long terme) pourrait être à l'origine d'un risque accru en particulier s'il existe un polymorphisme de *CYP1A1* (risque dû au métabolisme du xénobiotique) ou de *CYP1B1* (risque dû au 4-CE génotoxique). Des études de cohorte avec un recueil complet de l'exposition au tabac passif (à la fois dans l'enfance, à la maison et au travail) s'avèrent nécessaires.

L'exposition aux solvants est fréquente en milieu de travail et peut toucher une large frange de la population féminine. L'étude des expositions en milieu de travail constitue donc une approche pertinente pour étudier les liens entre solvants et cancer du sein. Les résultats suggèrent un effet de l'exposition aux solvants sur le risque de cancer du sein mais la méthode d'évaluation des expositions est relativement grossière. Les études doivent évaluer plus finement l'exposition, en distinguant si possible les différentes familles de solvants.

Les études portant sur les expositions aux champs magnétiques d'extrêmement basse fréquence sont globalement négatives.

Des recherches récentes ont étudié les effets du dérèglement du rythme circadien entraînant des modifications hormonales susceptibles de favoriser le développement des cancers du sein. Les études réalisées montrent notamment des associations significatives avec le travail de nuit, assorties d'une relation dose-effet avec la fréquence et le nombre d'années de travail de nuit. Cette voie de recherche est prometteuse et doit être poursuivie.

Des méthodes d'évaluation de l'exposition insuffisantes

L'insuffisance des méthodes d'évaluation des expositions aux facteurs environnementaux constitue un problème majeur pour l'interprétation des résultats, notamment lorsque ceux-ci sont négatifs, car les erreurs de classement

non différentiels, affectant de la même manière les cas et les témoins, sont vraisemblablement à l'origine d'un biais tendant généralement à ramener l'estimation du risque relatif vers l'unité. Les mesures d'exposition effectuées à des périodes non pertinentes sur le plan étiologique, constituent l'une des difficultés majeures pour la recherche des facteurs de risque des cancers du sein.

Recommandations

Les connaissances actuelles sur le risque de cancer du sein après exposition aux rayonnements ionisants, en particulier le risque associé aux examens radiologiques répétés, justifient de recommander la création d'un enregistrement national individualisé des doses reçues aux seins durant les examens radiologiques. Dans un permier temps, cet enregistrement pourra être limité aux enfants et adolescentes, avant d'être étendu aux jeunes adultes. Il est aussi recommandé d'intensifier les études épidémiologiques sur les conséquences à l'âge adulte des examens et de l'irradiation naturelle durant l'enfance.

Le rôle des autres facteurs environnementaux dans le cancer du sein est mal connu. Les études épidémiologiques disponibles sont généralement insuffisantes pour évaluer le lien entre le cancer du sein et de nombreuses expositions à des composés chimiques ou à des agents physiques. Cependant, les recherches effectuées au cours des dernières années ont permis de renforcer l'idée que les facteurs environnementaux ont un rôle à jouer dans les cancers du sein. Ces facteurs de risque pourraient être à l'origine d'un certain nombre de cancers du sein évitables, et il est donc crucial d'approfondir les recherches visant à les identifier et à quantifier leurs effets.

Les efforts de recherche pourraient porter à l'avenir sur :
• la mise au point de nouveaux biomarqueurs d'exposition, particulièrement sur des perturbateurs endocriniens jamais ou très peu étudiés jusqu'à présent ;
• le développement de nouvelles méthodes permettant d'évaluer de façon plus précise les expositions environnementales, par l'intermédiaire de systèmes d'information géographique notamment, ou professionnelles, par la mise au point de matrices emplois-expositions spécifiquement dédiées aux emplois féminins ;
• l'utilisation de données épidémiologiques issues de cohortes prospectives existantes, notamment celles qui permettent de pratiquer des dosages biologiques à partir de biothèques constituées avant l'apparition du cancer du sein ;

• la prise en compte dans les études épidémiologiques des périodes de vulnérabilité accrue des cellules mammaires aux cancérogènes, notamment la période *in utero* ou la puberté ;
• l'identification de marqueurs précoces de maladie permettant de raccourcir la durée de suivi des cohortes prospectives ;
• la poursuite de l'étude des interactions gènes-environnement. Ces recherches doivent être soigneusement réfléchies et programmées afin de cibler les interactions possibles entre certains gènes candidats et certaines expositions environnementales spécifiques. Dans ce cadre, il est important de développer des études permettant de disposer simultanément de données sur un grand nombre de SNP chez des cas et des témoins (utilisation de puces à ADN permettant de pratiquer un génotypage à grande échelle) et de données de qualité sur les expositions environnementales.

VII

Cancer de l'ovaire

32

Classification histologique et pathologie moléculaire

Les tumeurs de l'ovaire se placent au 5e rang des néoplasies féminines avec un pic de fréquence chez les femmes de 60 à 70 ans. Les tumeurs ovariennes les plus fréquentes sont les tumeurs stromales-épithéliales. Elles proviennent de l'épithélium de surface de l'ovaire ou de ses dérivés. Elles surviennent essentiellement chez des femmes en période d'activité génitale ou plus tardivement. Histologiquement, elles sont composées d'un ou plusieurs types épithéliaux, mélangés avec une proportion variable de stroma. Le pronostic dépend du type histologique mais dans l'ensemble il est mauvais. Ce mauvais pronostic est largement lié à une découverte à un stade tardif de la maladie, du fait du caractère peu symptomatique des stades débutants. Les cancers de l'ovaire représentent environ 30 % des cancers du tractus génital féminin (Seidman et Kurman, 2003). Dans les pays occidentalisés, ils sont presque aussi fréquents que les cancers du corps ou du col de l'utérus. Deux facteurs sont associés avec un risque diminué de développer la maladie : une grande parité et l'utilisation de contraceptifs oraux, ce qui suggère un rapport direct avec l'ovulation dans l'étiologie de la maladie. Le rythme de vie, l'obésité en particulier, est associé à un risqué élevé de développer un cancer de l'ovaire dans les pays industrialisés. Le rôle du traitement hormonal substitutif est également discuté.

Généralités et pronostic

Le cancer de l'ovaire est une tumeur maligne qui atteint un ou les deux ovaires (Shibata et coll., 2003). Lorsqu'on évoque les cancers de l'ovaire, on exclut les cancers métastatiques (cancers secondaires) qui se sont formés à partir de cellules cancéreuses provenant d'un autre organe (estomac, poumon, foie...) et qui ont migré vers les ovaires. Cette occurrence n'est pas exceptionnelle. Le cancer de l'ovaire est essentiellement un adénocarcinome, c'est-à-dire une tumeur maligne qui s'organise en formant des structures glandulaires dans cet organe.

Étant donné la situation intra-péritonéale des ovaires et une origine commune avec la séreuse péritonéale, les cellules malignes diffusent spontanément dans la cavité abdomino-pelvienne, se greffent sur le péritoine et peuvent aller envahir les différents organes contenus dans cette cavité. Associé à la situation anatomique profonde des ovaires qui rend les tumeurs très peu symptomatiques à des stades précoces, ceci explique la découverte de ces cancers à des stades souvent évolués. Cliniquement, il peut s'agir d'une vague douleur pelvienne, d'une ascite, ou de nodules de carcinose palpables à l'examen clinique. Un retentissement digestif (occlusion, nausée, vomissements, troubles du transit) n'est pas exceptionnel. Il existe de nombreuses formes histologiques de cancers de l'ovaire ; les plus fréquents sont les cancers épithéliaux.

Il existe une forme particulière de tumeur ovarienne, nommée « *borderline* » (frontière) (Seidman et coll., 2002 ; Kurman et coll., 2005). Elle représente 10 à 15 % des tumeurs ovariennes. C'est une forme intermédiaire entre tumeur bénigne et cancer. Ces tumeurs surviennent à un âge plus précoce que le cancer de l'ovaire. Elles sont beaucoup moins agressives que les précédentes et leur pronostic est bon, quoique incertain d'où leur appellation.

Extension

Environ 70-75 % des patientes atteintes ont une extension au pelvis au moment du diagnostic. Les dissémination se font par extension locale, par dissémination intra-abdominale, ou lymphatique, rarement par voie sanguine. Deux systèmes de stadification de la maladie existent : le système FIGO (*Federation of Gynecology and Obstetrics*) et le pTNM (Singh et coll., 2007). Le premier système établit le stade du cancer en fonction de l'envahissement d'un, des 2 ovaires, de la cavité péritonéale, des organes de voisinage, le deuxième est basé sur les données anatomopathologiques, donc post-opératoires.

Rappel histologique

L'ovaire est revêtu par un épithélium pavimenteux ou cubique simple. L'ovaire comprend deux zones : la corticale et la médullaire. La zone corticale, épaisse, est située à la périphérie ; elle comporte des follicules ovariens contenant les ovocytes et le stroma ovarien. La zone médullaire est située au centre de l'ovaire, elle est faite d'un tissu conjonctif lâche. Elle contient des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques (figure 32.1).

Histogenèse

L'origine la plus probable des tumeurs épithéliales de l'ovaire est la surface mésothéliale qui entoure les ovaires et qui s'invagine dans le cortex ovarien superficiel, formant des kystes d'inclusion.

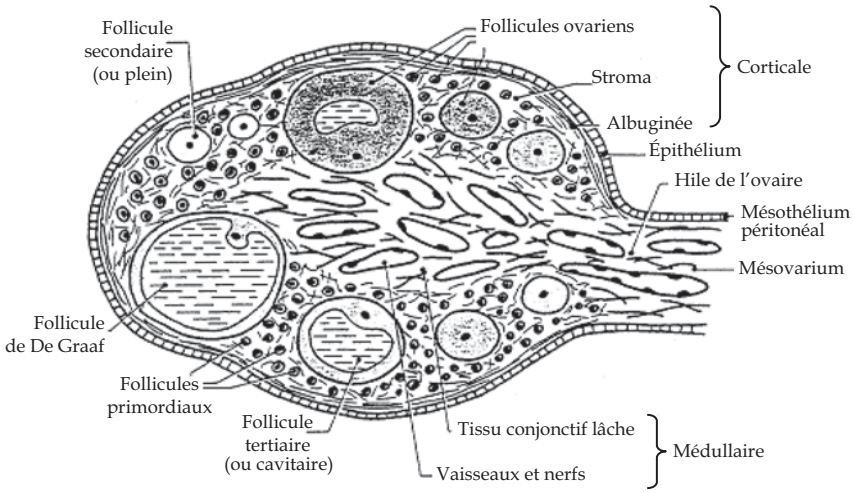


Figure 32.1 : Schéma d'une coupe d'ovaire (d'après Baillet, Cancérologie DCEM3[32])

Susceptibilité génétique

Une histoire familiale est souvent retrouvée, avec un risque plus élevé si les parents au premier degré sont touchés, d'autant plus s'il s'agit d'une mère et d'une sœur. Les gènes de susceptibilité *BRCA1* et *BRCA2* sont fréquemment impliqués, et à un moindre degré les gènes du système de réparation *MLH1* et *MSH2* dans le cadre des syndromes HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colon Cancer*) (Gras et coll., 2001 ; Wenham et coll., 2003 ; Walsh et King, 2007).

Classification

La complexité des tumeurs ovariennes tient à la multiplicité des types lésionnels rencontrés, conséquences d'une embryogenèse complexe. La classification histologique de l'OMS est la plus utilisée. Elle distingue plusieurs groupes de tumeurs primitives ovariennes en se basant sur les corrélations morphologiques existant entre l'aspect histologique de la tumeur et l'aspect histologique des constituants de l'ovaire normal. Elle distingue trois grands types histologiques : les tumeurs épithéliales représentent 90 % de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire, les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels 5 à 6 % et les tumeurs des cellules germinales 1 à 5 % (Seidman et Kurman, 2003 ; Scully, 1977). Les tumeurs épithéliales sont composées en majorité de tumeurs séreuses (50 %) puis par ordre de fréquence décroissant de tumeurs

32. http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/index.html

mucineuses, endométrioïdes, à cellules claires, les tumeurs de Brenner, les tumeurs mixtes müllériennes malignes, les carcinomes indifférenciés et les tumeurs mixtes épithéliales.

Tumeurs séreuses

Ces tumeurs ovariennes sont caractérisées dans leurs formes les mieux différenciées par des cellules ressemblant à celles de la trompe. Macroscopiquement, il s'agit de tumeurs kystiques et papillaires, volontiers bilatérales. L'aspect histologique est celui d'une prolifération de cellules très proches des cellules tubaires si la tumeur est bien différenciée, ou d'aspect anaplasique avec atypies sévères si elle est peu différenciée. L'architecture est glandulaire, papillaire ou solide. Des nombreuses calcifications (calcosphérites ou psammomes) sont présents.

Le système de « *grading* » de Silverberg en 3 points semble le plus fiable mais ne fait pas l'unanimité (Singh et coll., 2007).

Des anomalies à type de mutations de *P53* sont fréquemment retrouvées. Des mutations de *KRAS* sont également fréquentes.

Tumeurs séreuses à la limite de la malignité (TSLM)

Critères de définition

Le diagnostic est porté d'après l'examen histologique de la lésion ovarienne qu'il existe ou non des localisations extra-ovariennes. Le critère essentiel et indispensable est l'absence d'infiltration du stroma ovarien (Seidman et Kurman, 1996 ; Eichhorn et coll., 1999 ; Wong et Gershenson, 2007 ; Kurman et coll., 2005).

Caractéristiques histologiques habituelles

Ces tumeurs sont caractérisées par un bourgeonnement épithélial, une pluristratification, une activité mitotique et des atypies cytonucléaires. Les TSLM représentent entre 10 et 15 % de l'ensemble des tumeurs séreuses et 20 % à 30 % des tumeurs séreuses malignes de l'ovaire. Le pic de fréquence correspond aux quatrième et cinquième décades. La découverte est pour 40 à 84 % au stade I, 7 à 22 % au stade II et 4 à 40 % au stade III. Il n'y a aucune aucune spécificité macroscopique mais la tumeur est souvent (25 à 33 %) bilatérale.

Ces tumeurs sont kystiques et à développement endophytique, contenant un liquide clair, eau de roche ou citrin ; elles présentent des végétations et papilles plus ou moins coalescentes ; les territoires solides présentent une composante adénofibromateuse.

Certaines tumeurs (25 %) présentent un développement endophytique et exophytique avec des végétations de surface. Plus rarement, le développement se fait en surface de l'ovaire (papillome séreux de surface). Leur taille est variable (diamètre de 5 à 20 cm) ; leur structure est homogène ; l'architecture est très souvent papillaire et elles présentent de nombreuses végétations soit dans la lumière des kystes ou à la surface de l'ovaire. La bordure épithéliale est plus ou moins pluristratifiée, désorganisée. Les atypies cytonucléaires sont modérées, les mitoses peu nombreuses (< 4/10 HPF). Des calcosphérites (marqueur d'une différenciation papillaire) sont présents dans plus de 50 %. On note un discret infiltrat lymphocytaire dans 25 % des cas. Il existe de nombreuses invaginations épithéliales au sein des axes papillaires, dans le stroma ovarien adjacent mais ces invaginations ne s'accompagnent pas de modification du stroma.

Principaux problèmes des tumeurs frontières séreuses

Il ne faut pas méconnaître un carcinome séreux invasif, il faut reconnaître une micro-invasion, discriminer les différents types d'implants et identifier la variante micropapillaire.

Environ 10 % des TSLM comportent des secteurs de micro-invasion de certains axes papillaires. Ces aspects sont apparemment dépourvus de signification pronostique péjorative (Seidman et Kurman, 2000). Au sein des axes papillaires on observe des cellules isolées ou des formations glandulaires et micropapillaires à contours irréguliers et à limites estompées, entourées d'un stroma réactionnel, inflammatoire et desmoplastique (Hart, 1977 ; Seidman et coll., 2002).

En 1996, Kurman et coll. ont proposé de reconnaître une entité particulière caractérisée par la fréquence des implants péritonéaux associés, notamment de type invasifs : les tumeurs séreuses micropapillaire ou *MicroPapillary Serous Carcinoma* « MPSC » (Katabuchi et coll., 1998 ; Eichhorn et coll., 1999 ; Gras et coll., 2001 ; Gershenson, 2002 ; Nassar et coll., 2004 ; Smith Sehdev et coll., 2003). Leur architecture est micropapillaire ou cribriforme. Au niveau de l'ovaire, elles peuvent être non infiltrantes ou micro infiltrantes Une zone micropapillaire d'au moins 5 mm de diamètre est présente sur les échantillons. Leur pronostic plus péjoratif que celui des tumeurs séreuses à la limite de la malignité « classiques » appelées « tumeurs séreuses atypiques et proliférantes » (*Atypical Proliferative Serous Tumors APST*).

Tumeurs mucineuses

Les tumeurs épithéliales mucineuses représentent environ 12-15 % des tumeurs ovariennes, la plupart sont bénignes (75 %), 15 % sont à malignité limite (TML) (*borderline*) et 10 % sont carcinomateuses. Elles sont caractérisées

par une prolifération de cellules mucosécrétantes, rappelant l'épithélium endocervical ou intestinal

Cette différenciation détermine des entités clinicopathologiques de TML, de présentation et devenir différents. La plupart des tumeurs bénignes sont de type endocervical, environ 85 % des TML sont de type intestinal, de même que pratiquement tous les carcinomes invasifs. Un continuum lésionnel est souvent observé dans les tumeurs mucineuses (bénin, prolifératif, malin) et, au sein d'une tumeur maligne, différents degrés de malignité peuvent être observés.

Tumeurs mucineuses à malignité limite (TML)

Les tumeurs mucineuses peuvent présenter une différenciation mucineuse intestinale ou endocervicale. Cette différenciation détermine des entités clinicopathologiques de TML de présentation et devenir différents. Elles représentent 40 à 50 % de toutes les tumeurs mucineuse malignes et 70 % des tumeurs de stade I (Chaitin et coll., 1985 ; Hoerl et Hart, 1998 ; Nomura et Aizawa, 2000 ; Hart et Norris, 1973).

TML endocervicales

Elles sont rares et représentent environ 15 % des TML mucineuses. Elles présentent les caractéristiques clinicopathologiques suivantes : un âge moyen (30 ans), une bilatéralité dans 40 % des cas, une extension extra ovarienne dans 20 % des cas lors du diagnostic, une association avec une endométriose. Macroscopiquement les lésions sont essentiellement uniloculaires, kystiques. Microscopiquement, l'architecture est proche des TML séreuses : les papilles nombreuses sont revêtues par des cellules mucosécrétantes, plus ou moins atypiques, et réalisant de nombreuses touffes desquamant dans la lumière des kystes. Il n'y a pas de cellules caliciformes mais des cellules éosinophiles, de type endocervical. Il n'y a pas de critères cellulaires ou architecturaux de malignité. L'inflammation stromale et intra épithéliale est constante. Le pronostic est excellent, proche de celui des TML séreuses.

TML mucineuses de type intestinal

Fréquentes, elles représentent environ 85 % des TML mucineuses. Elles présentent les caractéristiques clinicopathologiques suivantes : un âge moyen de 41 ans ; une bilatéralité rare, dans moins de 10 % des cas, une extension extra-ovarienne rare (90 % de stade I). Macroscopiquement les lésions sont essentiellement multiloculaires, kystiques. Microscopiquement, on observe des kystes et des glandes bordées d'un épithélium intestinal atypique. Les cellules en gobelets présentent une stratification sous forme de 2 à 3 couches avec atypies nucléaires discrètes à modérées ; le nombre de mitoses est variable (Riopel et coll., 1999).

La distinction entre TML mucineuse intestinale et carcinome mucineux invasif est difficile. À l'opposé, des TML séreuses qui sont des entités cliniques à part entière (rares formes de passage ou rechute sous la forme d'un carcinome invasif), les TML intestinales représentent des lésions « pré-invasives » et donc il faut rechercher attentivement les foyers de carcinome intra épithélial et de microinvasion.

Définition histopathologique du carcinome mucineux ovarien primitif versus TML mucineuse

La frontière entre une lésion proliférative et carcinomateuse mucineuse est un sujet de controverses. Ce problème ne se pose en fait que pour les tumeurs à différenciation intestinale.

La classification de 1973 de l'OMS propose le critère suivant : les TML mucineuses sont des lésions montrant un degré de prolifération épithéliale plus important que dans les cystadénomes bénins, mais, restant dépourvues d'invasion stromale. Cependant, l'évaluation d'une invasion stromale est difficile en raison de l'architecture irrégulière des tumeurs mucineuses, des structures glandulaires étant retrouvées en profondeur et une réaction inflammatoire du stroma peut se voir dans les TML mucineuses intestinales. Hart et Norris ont donc proposé une nouvelle classification en 1977 (Hart, 1977). Une tumeur sort de la catégorie des TML mucineuses et devient un carcinome mucineux non invasif lorsqu'elle présente un revètement épithélial pluristratifié de 4 couches ou plus et des anomalies cytonucléaires, une architecture cribriforme et/ou des papilles cellulaires pleines, sans axe. Dans leur série, ces auteurs ont pu mettre en évidence une différence de survie nette entre des TML (survie de 96 % à 10 ans) et des carcinomes mucineux non invasifs de stade I (survie de 67 % à 10 ans). Cette classification s'est donc considérablement développée aux États-Unis. Cependant plusieurs études récentes (Rodriguez et coll., 2004 ; Rodriguez et Prat, 2002) ont conclu qu'il n'y avait pas de différence significative en terme de survie à distinguer un carcinome mucineux non invasif au sein du groupe des TML et que le critère d'invasion du stroma restait le plus fort. Scully et coll. (1998) ont donc proposé de conserver les critères diagnostiques de l'OMS pour les TML et de subdiviser les tumeurs intestinales en TML :

- avec atypies cytonucléaires (moins de 4 couches de cellules, grade nucléaire 1 ou 2) ;
- avec carcinome intraépithélial (plus de 4 couches de cellules, cribriforme, papilles sans axes, grade nucléaire 3) ;
- microinvasif (se voit dans les deux entités) ;
- carcinome invasif.

Définition de la microinvasion

Des petits foyers de cellules tumorales isolées ou en amas peuvent se rencontrer au sein d'un stroma réactionnel, au contact de TML intestinales par ailleurs typiques.

La micro invasion a été arbitrairement définie comme inférieure à 10 mm^2 soit au plus 3 mm dans les deux dimensions (seuil utilisé pour les TML séreuses), sur un ou plusieurs foyers. La présence de granulomes de mucine dans le stroma ne doit pas être interprétée comme un signe d'infiltration du stroma.

Carcinomes mucineux invasifs

Il s'agit d'un diagnostic rare, d'élimination. Deux formes architecturales de carcinome mucineux invasif intestinal sont décrites (Lee et Scully, 2000) :
• les formes infiltrantes avec invasion évidente du stroma sous la forme de glandes, d'amas cellulaires ou de cellules isolées associée le plus souvent à un stroma desmoplastique ;
• les formes expansives avec front d'invasion constitué de glandes confluentes ou complexes sans stroma ou presque, mesurant plus de 10 mm^2 de surface.

La seconde forme histopathologique présente un pronostic excellent pour les tumeurs de stade I.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des TML de type intestinal doit être fait avec les métastases du tractus digestif (essentiellement), de la vésicule biliaire, du pancréas et du col utérin. Il faut aussi éliminer les métastases sous forme de TML d'une tumeur appendiculaire, les carcinomes séreux et endométrioïdes riches en mucines, la tumeur de Sertoli Leydig à contingent hétérologue mucineux et les tumeurs neuroendocrines mucineuses métastatiques.

Pendant de nombreuses années, lorsqu'une lésion de pseudomyxoma peritonei (masses mucineuses, filantes infiltrant le pelvis et l'abdomen) était associée à une masse ovarienne mucineuse kystique, la lésion était considérée comme d'origine ovarienne primitive de stade II ou III. Sur le plan microscopique la lésion ovarienne correspond le plus souvent à une TML intestinale. En fait, l'appendice était atteint macroscopiquement dans 60 % des cas. Les études les plus récentes montrent que ces lésions correspondent en fait dans la plupart des cas à des carcinomes appendiculaires, métastasant aux ovaires. Les arguments en faveur de cette hypothèse sont la bilatéralité fréquente des tumeurs ovariennes, la latéralisation à droite en cas de tumeur ovarienne unique, l'atteinte appendiculaire microscopique dans plus de 80 % des cas, et des similitudes morphologiques (forme à grandes cellules hautes), immunohistochimiques (CK20+, CK7-), génétiques (mutations de K-ras). En outre, on retrouve fréquemment un aspect de TML dans l'ovaire (contrastant avec l'intensité de l'extension péritonéale). Enfin, on note l'absence d'atteinte appendiculaire en cas de carcinome mucineux sans atteintes péritonéale et sans pseudomyxoma péritonei. Cependant, certains auteurs, pensent qu'il pourrait s'agir néanmoins, dans certains cas, de deux entités tumorales

indépendantes et synchrones. Dans ce cas, l'atteinte ovarienne est plus souvent unilatérale, les phénotypes des deux tumeurs sont différents et le pronostic est plus favorable.

Tumeurs endométrioïdes

Cette variété de tumeurs concerne 10 à 20 % des cancers de l'ovaire, et survient chez les femmes dans la 5e et 6e décade. Elles sont bilatérales dans 30 % des cas. Histologiquement, la tumeur est identique à un adénocarcinome de l'endomètre. Dans 20 % des cas, il s'y associe un adénocarcinome de l'endomètre. Elle pourrait être développée sur endométriose (Young et coll., 1982 ; Nogales et coll., 1996).

Histologie

L'aspect est celui de carcinome endomètrioïde classique, c'est-à-dire évoquant la muqueuse endométriale à architecture tubulaire, cribriforme ou villoglandulaire.

Les cellules tumorales expriment la vimentine, les kératines, l'antigène épithélial de membrane, les récepteurs hormonaux. L'alpha-inhibine n'est pas exprimée. Il existe des formes bénigne, *borderline* et maligne. La difficulté diagnostique réside dans les formes *borderline* (TBL) qui intéressent souvent un contingent épithélial et/ou stromal.

TBL endométrioïde

L'adénofibrome endométrioïde présente sur un fond fibromateux abondant (semblable au stroma ou au fibrome ovarien) des glandes bordées par un épithélium cylindrique de type endométrial (Snyder et coll., 1988). L'absence de chorion cytogène le distingue de l'endométriose ovarienne. Lorsque les glandes sont régulières, sans adossement, et bordées d'un épithélium dépourvu d'atypie nucléaire, on parle d'adénofibrome endométrioïde bénin. L'adénofibrome endométrioïde *borderline* se caractérise par des glandes d'architecture complexe, bordées de structures papillaires, ou encore des glandes irrégulières qui s'adossent. Les noyaux peuvent être plus ou moins atypiques. Si les atypies sont importantes et en l'absence d'invasion stromale, le terme d'adénofibrome *borderline* avec carcinome intra-épithélial est employé. La distinction entre un adénofibrome *borderline* et un carcinome invasif peut être très difficile (Tornos et coll., 1995). Cependant, cette distinction est essentielle car les adénofibromes *borderline* ont un excellent pronostic après annexectomie unilatérale. La stroma-réaction desmoplastique et l'infiltration irrégulière et désordonnée des glandes dans ce stroma identifient le carcinome infiltrant. À l'inverse, l'adénofibrome conserve un stroma

fibromateux abondant, et il n'y pas de nécrose tumorale, en dehors de la nécrose centrale éventuelle dans les foyers de métaplasie malpighienne.

Génétique

Les carcinomes endométrioïdes ovariens se caractérisent par des anomalies génétiques qui diffèrent de celles observées dans d'autres types histologiques de carcinomes ovariens et se rapprochent de celles constatées dans les cancers de l'endomètre. Des anomalies semblables sont observées dans les carcinomes à cellules claires de l'ovaire, histogénétiquement très proches puisque ces deux types histologiques de carcinomes peuvent se développer dans un kyste d'endométriose, et coexistent fréquemment dans une même tumeur (environ 25 % des cas) (Mizuno et coll., 2006 ; Eltabbakh et coll., 2006 ; Willner et coll., 2007).

PTEN (*phosphate and tensin homolog deleted on chromosom ten*) encore appelé *MMAC1* (*Mutated in Multiple Advanced Cancers 1*) est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10q23, dont le produit interviendrait dans le contrôle de la prolifération cellulaire et l'organisation tissulaire. Une fréquence accrue (43 %) de perte d'hétérozygotie à ce locus (10q23) a été constatée dans les carcinomes endométrioïdes de l'ovaire accompagnée d'une mutation somatique du gène dans 21 % des cas alors qu'aucune anomalie de *PTEN* n'est détectée dans les autres formes histologiques. Ces anomalies (délétion d'un allèle et mutation de l'allèle restant) ont également été constatées dans 8 % des carcinomes à cellules claires et 20 % des kystes d'endométriose de l'ovaire, suggérant que l'inactivation de *PTEN* est un événement génétique précoce dans la carcinogenèse ovarienne (Kolasa et coll., 2006 ; Tornos et coll., 1995).

Le gène *CTNNB1* localisé sur le chromosome 3p code pour la beta caténine, une protéine connue comme molécule d'adhésion et facteur de transcription. Une mutation somatique, activatrice située sur l'exon 3 de ce gène est identifiée dans 50 % des carcinomes endométrioïdes de l'ovaire, aboutissant à une accumulation anormale de la protéine dans le noyau (détectable par immunohistochimie), alors qu'aucun des autres types de carcinomes ovariens, y compris les carcinomes à cellules claires, ne présente d'anomalie de ce gène (Palacios et Gamalo, 1998).

Les carcinomes endométrioïdes représentent le type histologique de cancer ovarien où le taux d'instabilité des microsatellites est le plus élevé. Ces anomalies rentrent dans le cadre des formes familiales (syndrome de Lynch) avec une mutation germinale des gènes de réparation de l'ADN (*hMLH1* ou *hMSH2*). L'instabilité des microsatellites est également détectée dans 12 à 19 % des carcinomes endométrioïdes ovariens sporadiques, secondaire à une inactivation du gène *hMLH-1* par hyperméthylation de son promoteur (Gras et coll., 2001).

Pronostic et évolution

La survie à 5 ans des patientes est de 78 %, 63 %, 24 % et 6 %, pour les stades I, II, III et IV, respectivement. Les carcinomes de grade 1 ou 2 ont un meilleur pronostic que les carcinomes de grade 3, à stade égal.

Cancer à cellules claires

Il s'agit d'une autre forme histologique, souvent mélangée aux autres. Caractérisée par la présence de cellules claires ou « en galet », il est classiquement de haut grade et de mauvais pronostic. Cependant, des formes bénignes et *borderline* ont été décrites.

Autres types histologiques

Les carcinomes indifférenciés représentent 4 à 5 % des tumeurs de l'ovaire. Le pronostic est extrêmement péjoratif, et la difficulté du diagnostic est dans le diagnostic différentiel, notamment avec une tumeur de la granulosa.

Les tumeurs de Brenner ou carcinomes transitionnels représentent 1 à 2 % des tumeurs de l'ovaire et se classent en bénigne, *borderline* ou maligne. Elles sont composées d'éléments épithéliaux qui ressemblent histologiquement à l'urothélium et aux cancers qui s'y développent. Le pronostic pour les carcinomes transitionnels est de 35-40 % à 5 ans.

Les tumeurs mixtes müllériennes/mésodermiques malignes (TMMM), ou carcinosarcomes, comportent à la fois un contingent épithélial et mésenchymateux malin. Elles sont rares (< 1 % des cancers de l'ovaire) et surviennent plutot en post-ménopause. Elles sont très agressives sur le plan clinique.

Les tumeurs mixtes épithéliales sont des tumeurs épithéliales associant en proportion variable 2 ou plus des types histologiques majeurs (séreux, mucineux, endométrioïde, à cellules claires et Brenner/transitionnel). L'incidence est variable de 0,5 à 4 %. Elles sont classées en bénignes, *borderline* ou malignes.

En conclusion, il existe de nombreuses formes histologiques du cancer de l'ovaire. Nous avons décrit les principales, celles qui sont les enjeux thérapeutiques actuels et de demain.

Bibliographie

CHAITIN BA, GERSHENSON DM, EVANS HL. Mucinous tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 70 cases. *Cancer* 1985, **55** : 1958-1962

EICHHORN JH, BELL DA, YOUNG RH, SCULLY RE. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol* 1999, **23** : 397-409

ELTABBAKH GH, MOUNT SL, BEATTY B, SIMMONS-ARNOLD L, COOPER K. Clinical and molecular differences between clear cell and papillary serous ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 2006, **93** : 379-386

FERNANDO MS, AMARASEKERA LR. Micropapillary serous carcinoma of the ovary: a report of three cases. *Ceylon Med J* 1999, **44** : 137-139

GERSHENSON DM. Is micropapillary serous carcinoma for real? *Cancer* 2002, **95** : 677-680

GRAS E, CATASUS L, ARGUELLES R, MORENO-BUENO G, PALACIOS J, et coll. Microsatellite instability, MLH-1 promoter hypermethylation, and frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in ovarian tumors. *Cancer* 2001, **92** : 2829-2836

HART WR. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy (carcinomas of low malignant potential). *Hum Pathol* 1977, **8** : 541-549

HART WR, NORRIS HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer* 1973, **31** : 1031-1045

HOERL HD, HART WR. Primary ovarian mucinous cystadenocarcinomas: a clinicopathologic study of 49 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1998, **22** : 1449-1462

KATABUCHI H, TASHIRO H, CHO KR, KURMAN RJ, HEDRICK EL. Micropapillary serous carcinoma of the ovary: an immunohistochemical and mutational analysis of p53. *Int J Gynecol Pathol* 1998, **17** : 54-60

KOLASA IK, REMBISZEWSKA A, JANIEC-JANKOWSKA A, DANSONKA-MIESZKOWSKA A, LEWANDOWSKA AM, et coll. PTEN mutation, expression and LOH at its locus in ovarian carcinomas. Relation to TP53, K-RAS and BRCA1 mutations. *Gynecol Oncol* 2006, **103** : 692-697

KURMAN RJ, SEIDMAN JD, SHIH IM. Serous borderline tumours of the ovary. *Histopathology* 2005, **47** : 310-315

LEE KR, SCULLY RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol* 2000, **24** : 1447-1464

MATIAS-GUIU X, LAGARDA H, CATASUS L, BUSSAGLIA E, GALLARDO A, et coll. Clonality analysis in synchronous or metachronous tumors of the female genital tract. *Int J Gynecol Pathol* 2002, **21** : 205-211

MIZUNO M, KIKKAWA F, SHIBATA K, KAJIYAMA H, INO K, et coll. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *J Surg Oncol* 2006, **94** : 138-143

NASSAR H, PANSARE V, ZHANG H, CHE M, SAKR W, et coll. Pathogenesis of invasive micropapillary carcinoma: role of MUC1 glycoprotein. *Mod Pathol* 2004, **17** : 1045-1050

NOGALES FF, BERGERON C, CARVIA RE, ALVARO T, FULWOOD HR. Ovarian endometrioid tumors with yolk sac tumor component, an unusual form of ovarian neoplasm. Analysis of six cases. *Am J Surg Pathol* 1996, **20** : 1056-1066

NOMURA K, AIZAWA S. Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases. *Cancer* 2000, **89** : 1541-1546

OBATA K, MORLAND SJ, WATSON RH, HITCHCOCK A, CHENEVIX-TRENCH G, et coll. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res* 1998, **58** : 2095-2097

PALACIOS J, GAMALLO C. Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1998, **58** : 1344-1347

RIOPEL MA, RONNETT BM, KURMAN RJ. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive, and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1999, **23** : 617-635

RODRIGUEZ IM, PRAT J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002, **26** : 139-152

RODRIGUEZ IM, IRVING JA, PRAT J. Endocervical-like mucinous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 31 cases. *Am J Surg Pathol* 2004, **28** : 1311-1318

SATO N, TSUNODA H, NISHIDA M, MORISHITA Y, TAKIMOTO Y, KUBO T, NOGUCHI M. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 2000, **60** : 7052-7056

SCULLY RE, YOUNG RH, CLEMENT PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. Atlas of tumor pathology. Third Series. Fascicule 23, Washington DC, 1998 : 51-168

SCULLY RE. Ovarian tumors. A review. *Am J Pathol* 1977, **87** : 686-720

SEIDMAN JD, KURMAN RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000, **31** : 539-557

SEIDMAN JD, KURMAN RJ. Pathology of ovarian carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003, **17** : 909-925, vii

SEIDMAN JD, KURMAN RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 1996, **20** : 1331-1345

SEIDMAN JD, KURMAN RJ. Treatment of micropapillary serous ovarian carcinoma (the aggressive variant of serous borderline tumors). *Cancer* 2002, **95** : 675-676

SEIDMAN JD, RONNETT BM, KURMAN RJ. Pathology of borderline (low malignant potential) ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002, **16** : 499-512

SHIBATA K, KIKKAWA F, MIKA M, SUZUKI Y, KAJIYAMA H, et coll. Neoadjuvant chemotherapy for FIGO stage III or IV ovarian cancer: Survival benefit and prognostic factors. *Int J Gynecol Cancer* 2003, **13** : 587-592

SINGH N, AYHAN A, MENON U, CHIN ALEONG JA, FARUQI AZ, et coll. Grading of serous ovarian carcinoma: further evidence of a lack of agreement between conventional grading systems. *Histopathology* 2008, **52** : 393-395

SMITH SEHDEV AE, SEHDEV PS, KURMAN RJ. Noninvasive and invasive micropapillary (low-grade) serous carcinoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 135 cases. *Am J Surg Pathol* 2003, **27** : 725-736

SNYDER RR, NORRIS HJ, TAVASSOLI F. Endometrioid proliferative and low malignant potential tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 46 cases. *Am J Surg Pathol* 1988, **12** : 661-671

TORNOS C, SILVA EG, ORDONEZ NG, GERSHENSON DM, YOUNG RH, SCULLY RE. Endometrioid carcinoma of the ovary with a prominent spindle-cell component, a source of diagnostic confusion. A report of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 1995, **19** : 1343-1353

WALSH T, KING MC. Ten genes for inherited breast cancer. *Cancer Cell* 2007, **11** : 103-105

WENHAM RM, SCHILDKRAUT JM, MCLEAN K, CALINGAERT B, BENTLEY RC, et coll. Polymorphisms in BRCA1 and BRCA2 and risk of epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2003, **9** : 4396-4403

WILLNER J, WURZ K, ALLISON KH, GALIC V, GARCIA RL, et coll. Alternate molecular genetic pathways in ovarian carcinomas of common histological types. *Hum Pathol* 2007, **38** : 607-613

WONG KK, GERSHENSON D. The continuum of serous tumors of low malignant potential and low-grade serous carcinomas of the ovary. *Dis Markers* 2007, **23** : 377-387

YOUNG RH, PRAT J, SCULLY RE. Ovarian endometrioid carcinomas resembling sex cord-stromal tumors. A clinicopathological analysis of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 1982, **6** : 513-522

33

Incidence et évolution

Les cancers de l'ovaire représentent environ 30 % des cancers du tractus génital féminin. Le taux d'incidence semblait décroître en France sur la période 1980-2005. Le taux d'incidence a diminué en moyenne de 0,4 % par an entre 1980 et 2005, avec une baisse plus marquée sur la dernière période (–0,9 % par an entre 2000 et 2005). L'incidence varie fortement selon les régions du monde.

Incidence dans le monde

L'incidence des cancers de l'ovaire varie fortement avec un rapport de 1 à 6 selon les régions du monde. Le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) dispose des données d'incidence observée des cancers sur la période 1993-1997 (Parkin et coll., 2002). Les taux d'incidence standardisés les plus élevés, souvent supérieurs à 10 pour 100 000 femmes, sont observés en Amérique du Nord, en Europe et en Australie alors que les taux plus faibles, entre 2 et 5 cas pour 100 000 femmes, sont observés en Asie et en Afrique. Les pays d'Amérique Centrale et du Sud présentent des taux intermédiaires. Des disparités moins marquées existent également au sein de l'Europe entre les pays du Nord à forte incidence et les pays du Sud à incidence plus faible.

Incidence en France

En France, le réseau français des registres de cancers (Francim) estime à 4 411 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2005. Le taux d'incidence standardisé de 8,2/100 000 personnes années[33] est dans la fourchette inférieure des taux moyens observés en Europe, qui vont de 6,4 à 14,9 cas pour 100 000 femmes. Mais, contrairement aux données du Circ, ce chiffre

33. www.invs.fr

ne prend pas en compte les tumeurs *borderline*. Ces dernières sont considérées comme non invasives dans la première version de la Classification des maladies en oncologie, comme invasives dans la deuxième version (publiée en 1990), puis à nouveau comme non invasives dans la troisième version (2002). En 2000, le nombre de tumeurs *borderline* était estimé à 400 soit 9 % de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire en France (Trétarre et coll., 2005).

Comme aux État-Unis (Goodman et Howe, 2003), le cancer de l'ovaire représente environ 4 % de l'ensemble des nouveaux cancers féminins, ce qui le situe au 5e rang de ces cancers. Le taux d'incidence augmente régulièrement jusqu'à 75 ans puis décroît après 85 ans (figure 33.1).

Concernant le nombre de ces cancers se développant chez des personnes ayant une prédisposition d'origine génétique, le chiffre de 5 % peut être retenu. On estime annuellement à 200 les cancers de l'ovaire qui seraient liés à une prédisposition génétique constitutionnelle en France (Eisinger et coll., 2004).

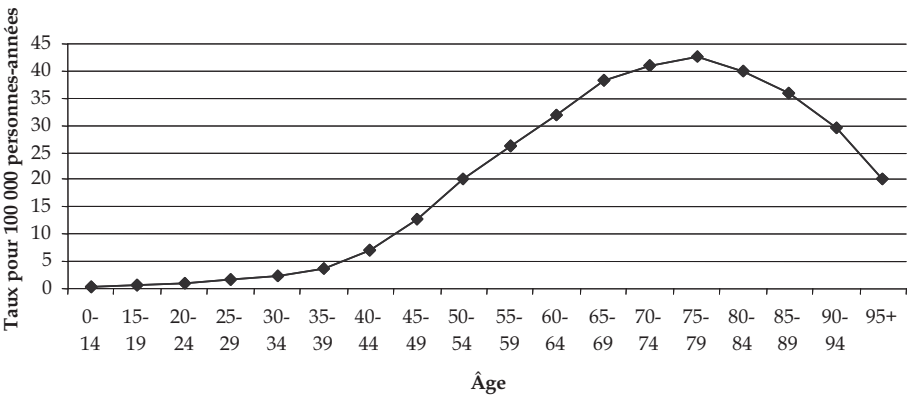


Figure 33.1 : Incidence estimée du cancer de l'ovaire par âge en France en 2005 (d'après Francim, InVS, Hospices civils de Lyon)

Évolution de l'incidence

L'évolution de l'incidence diffère selon les pays.

Dans le monde

Après une augmentation entre 1981 et 1991 aux États-Unis, l'incidence a décliné jusqu'en 1997 (Goodman et Howe, 2003). En Europe, l'incidence élevée dans les années 1960, a diminué au cours des dernières décennies dans les pays du Nord, l'Autriche, l'Allemagne et le Royaume-Uni (Bray et coll., 2005). Cette diminution a été plus marquée pour les femmes jeunes

(25-49 ans) dans certains pays. De même, une augmentation d'incidence a été observée jusque dans le début des années 1980 pour la France et l'Italie pour décroître ensuite, alors qu'une tendance à la hausse reste présente dans les pays d'Europe de l'Est ou du Centre.

En France

Depuis les dix dernières années, l'incidence de ce cancer est en baisse (figure 33.2). Le taux d'incidence (standardisé monde) a diminué en moyenne de 0,4 % par an entre 1980 et 2005, avec une baisse plus marquée sur la dernière période (–0,9 % par an entre 2000 et 2005).

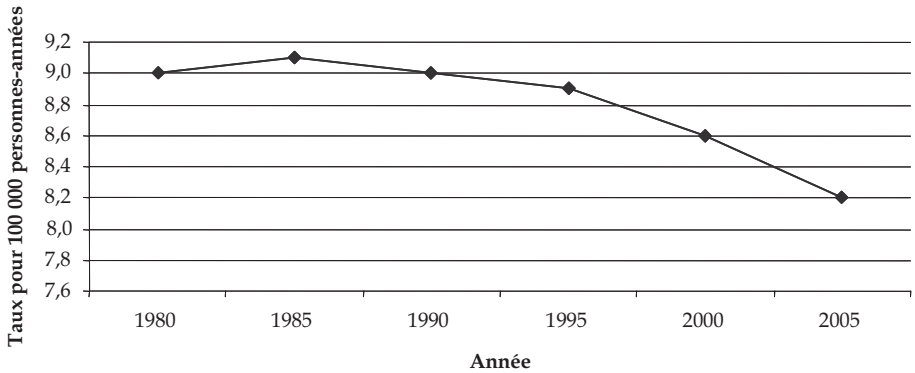


Figure 33.2 : Évolution de l'incidence estimée du cancer de l'ovaire de 1980 à 2005 en France (d'après Francim, InVS, Hospices civils de Lyon)

Figure 33.3 : Risque cumulé 0-74 ans de cancer de l'ovaire selon la cohorte de naissance (d'après Francim, InVS, Hospices civils de Lyon)

L'accélération de cette décroissance est liée à une diminution du risque pour les cohortes nées après 1935 (figure 33.3). En effet, le risque d'être atteint d'un cancer de l'ovaire entre 0 et 74 ans qui était de 0,9 % pour les femmes nées en 1910 a atteint un maximum à 1,1 % pour les cohortes suivantes nées entre 1925 et 1935. Puis ce risque a diminué pour atteindre la valeur de 0,9 % pour la cohorte de femmes nées en 1950.

Cette évolution pourrait être liée aux modifications des facteurs limitant l'ovulation qui ont un effet protecteur contre le cancer de l'ovaire. Le moindre risque pour les femmes nées en 1910 pourrait être lié à une parité supérieure à celle des générations suivantes. Le début de la décroissance du risque correspondrait quant à lui au début de la prise de la contraception orale et à sa généralisation dans la population féminine française.

Survie

La survie dépend essentiellement du stade d'extension de la tumeur au moment du diagnostic.

Dans le monde

Dans une étude récente (Eurocare 4), menée par les registres de cancers européens, le taux de survie relative à 5 ans est estimé à 41,6 % en moyenne en Europe après un diagnostic de cancer de l'ovaire sur la période 1995-1999 (Berrino et coll., 2007). Ce taux a augmenté de 2 points entre 1990-1994 et 1995-1999. Le pronostic dépend principalement du stade d'extension du cancer au moment du diagnostic : la survie à 5 ans passe de 83 % pour les stades IA à 14 % pour les stades IV (Trétarre et coll., 2005). Aux États-Unis, le taux de survie spécifique à 5 ans est légèrement supérieur, il a augmenté de 45,4 % (1988-1992) à 48,6 % (1993-1997) (Chan et coll., 2006). Une meilleure survie chez les femmes jeunes semble persister après ajustement sur le stade, le grade et le traitement. Une meilleure survie est également observée pour les tumeurs stromales. Le taux de survie des femmes atteintes d'une tumeur *borderline* est très élevé de l'ordre de 93 % (Goodman et Howe, 2003).

En France

Les registres de cancers français ont réalisé, en partenariat avec les Hospices civils de Lyon, une étude de survie sur l'ensemble des cancers enregistrés dans leurs bases de données depuis 1989 jusqu'en 1997 (Bossard et coll., 2007). Le taux standardisé de survie relative à 5 ans est resté stable à 40 % sur la période 1989-1997 (Trétarre et coll., 2007). Le pronostic reste sombre principalement en raison d'un diagnostic tardif. En effet, deux cancers sur

trois sont diagnostiqués à un stade avancé (stade IIIB ou IV avec envahissement péritonéal ou métastatique à distance).

En conclusion, en termes d'incidence, le cancer de l'ovaire est le cinquième cancer le plus fréquent chez la femme en France, avec plus de 4 400 cas diagnostiqués au cours de l'année 2005. Le taux d'incidence de ce cancer en France était légèrement supérieur à 8 cas pour 100 000 femmes en 2005 après standardisation sur la population mondiale. Dans les 20 dernières années, l'incidence semble diminuer en France, comme dans d'autres pays occidentaux, ce qui pourrait être expliqué par une diminution du risque dans les cohortes récentes.

Bibliographie

BERRINO F, DE ANGELIS R, SANT M, ROSSO S, LASOTA M, et coll. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the eurocare-4 study. *Lancet Oncol* 2007, **8** : 773-783

BOSSARD N, VELTEN M, REMONTET L, BELOT A, MAAROUF N, et coll. Survival of cancer patients in france: a population-based study from the association of the French cancer registries (Francim). *Eur J Cancer* 2007, **43** : 149-160

BRAY F, LOOS AH, TOGNAZZO S, LA VECCHIA C. Ovarian cancer in Europe: cross-sectionnal trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000. *Int J Cancer* 2005, **113** : 977-990

CHAN JK, URBAN R, CHEUNG MK, OSANN K, SHIN JY, et coll. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br J Cancer* 2006, **95** : 1314-1320

EISINGER F, BRESSAC B, CASTAIGNE D, COTTU PH, LANSAC J, et coll. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004, **91** : 219-237

GOODMAN MT, HOWE HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992-1997. *Cancer* 2003, **97** (suppl 10) : 2615-2630

PARKIN DM, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, INTERNATIONAL ASSOCIATION OF CANCER REGISTRIES. Cancer incidence in Five Continents. Vol VIII. IARC Sc. Publ. N° 155, Lyon, France, 2002

REMONTET L, BUEMI A, VELTEN M, JOUGLA E, ESTÈVE J. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, 2003 (http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport cancer 2003)

TRÉTARRE B, REMONTET L, MÉNÉGOZ F, MACE-LESEC'H J, GROSCLAUDE P, et coll. Les cancers de l'ovaire: incidence et mortalité en France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005, **34** : 154-161

TRÉTARRE B, SAUVAGE M, MOLINIÉ F, AUDE AM, DANZON A, et coll. Ovaire. *In* : Survie des patients atteints de cancer en France. Étude des registres du réseau francim. Springer-Verlag France, 2007 : 257-264

34

Mortalité et évolution

En 2004, le cancer de l'ovaire a entraîné 3 200 décès en France métropolitaine[34] (tableau 34.I), ce qui correspond à 1 % de la mortalité générale féminine. Trois décès sur dix surviennent avant 65 ans et six sur dix entre 65 et 84 ans (1 850 décès).

Le taux de décès standardisé est de 8,5 pour 100 000 personnes-années. Il augmente très rapidement avec l'âge, passant de 3,4 chez les femmes de moins de 65 ans à 37,8 pour 100 000 au-delà de 64 ans.

Les effectifs annuels de décès ont été en très forte augmentation entre 1974 et 1984 (+42 %), en hausse modérée entre 1984 et 1994 (+16 %) et ont cessé de progresser durant la période la plus récente (tableau 34.II et figure 34.1). Pour les décès prématurés (avant 65 ans), on observe même une tendance à la baisse des effectifs annuels de décès à partir du milieu des années 1980.

Les taux de décès standardisés par l'âge ont également fortement augmenté de 1974 à 1984, principalement chez les femmes de 65 ans et plus (+54 % contre +7 % pour les décès avant 65 ans). Cette progression s'est poursuivie jusqu'au début des années 1990, mais à un rythme bien plus modéré. Dans la période la plus récente (1994-2004), on observe un renversement de tendance avec une baisse des taux de décès (plus marquée pour les décès survenant avant 65 ans) (tableau 34.II et figure 34.2).

La mortalité par cancer de l'ovaire touche moins le sud de l'hexagone (figure 34.3). Les taux de décès les plus faibles sont observés dans l'Ariège, le Vaucluse, le Gard et les Alpes Maritimes. D'autres départements sont en sous-mortalité comme le Morbihan, l'Eure, la Meuse, la Haute-Marne, la Nièvre et l'Indre. Les plus fortes mortalités s'observent en Manche, Lozère, Indre et Loire et Haute-Loire. Les disparités géographiques diffèrent sensiblement pour la mortalité prématurée (moins de 65 ans) : forte mortalité

34. Les données de mortalité française ont été fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm.

dans l'ouest du pays pour les départements de la région Poitou-Charente et des Pays de la Loire ainsi qu'en Auvergne et surmortalité de plus de 20 % dans les départements du nord.

Au sein des pays de l'ouest de l'Europe, la France se situe dans une position moyenne (figure 34.4). Les pays en surmortalité sont l'Irlande et le Danemark, suivis par la Belgique et le Royaume-Uni. À l'inverse, les pays du sud tels que le Portugal, l'Espagne, l'Italie ou la Grèce se situent nettement en dessous de la moyenne européenne.

Tableau 34.I : Effectif et taux de décès par cancer de l'ovaire selon l'âge entre 1974 et 2004 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]
Femmes						
1974	1 938	7,0	904	4,3	1 034	22,7
1984	2 758	9,1	1 141	4,6	1 617	35,0
1994	3 200	9,4	999	4,0	2 201	40,5
2004	3 232	8,5	960	3,4	2 272	37,8

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

Tableau 34.II : Évolution des effectifs et des taux de décès par cancer de l'ovaire selon l'âge entre 1974 et 2004 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux (%)[a]	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux [a]	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux [a]
Femmes						
1974-1984	42,3	30,0	26,2	7,0	56,4	54,2
1984-1994	16,0	3,3	−12,4	−13,0	36,1	15,7
1994-2004	1,0	−9,6	−3,9	−15,0	3,2	−6,7
1974-2004	66,8	21,4	6,2	−20,9	119,7	66,5

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

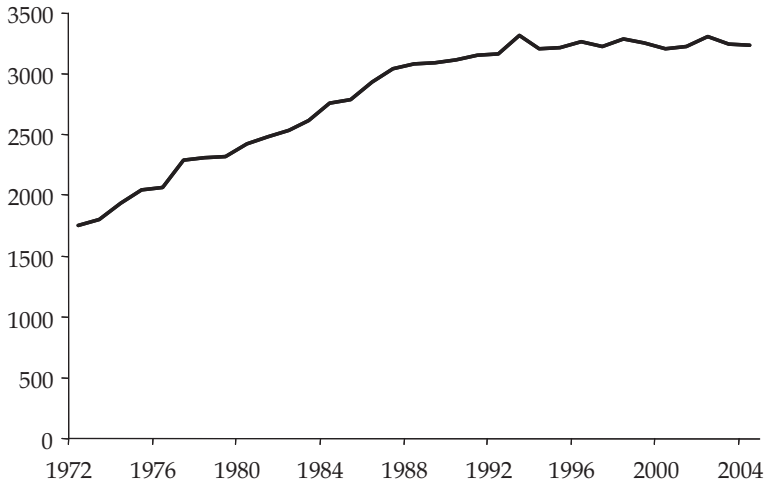


Figure 34.1 : Effectifs annuels de décès pour le cancer de l'ovaire, tous âges, entre 1972 et 2004 en France (d'après CépiDc-Inserm)

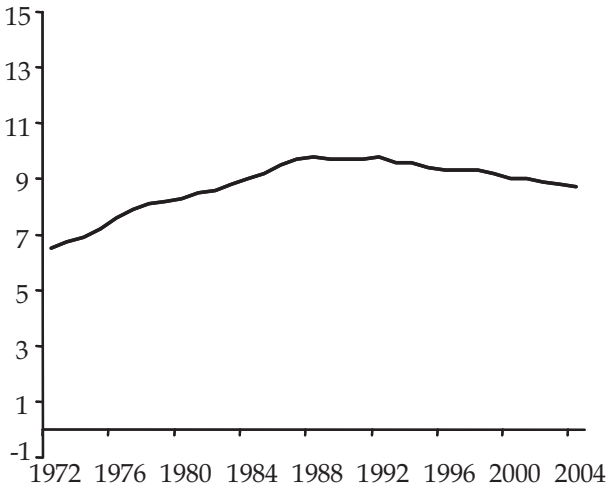


Figure 34.2 : Taux de décès standardisés pour le cancer de l'ovaire, tous âges, entre 1972 et 2004 en France (d'après CépiDc-Inserm)

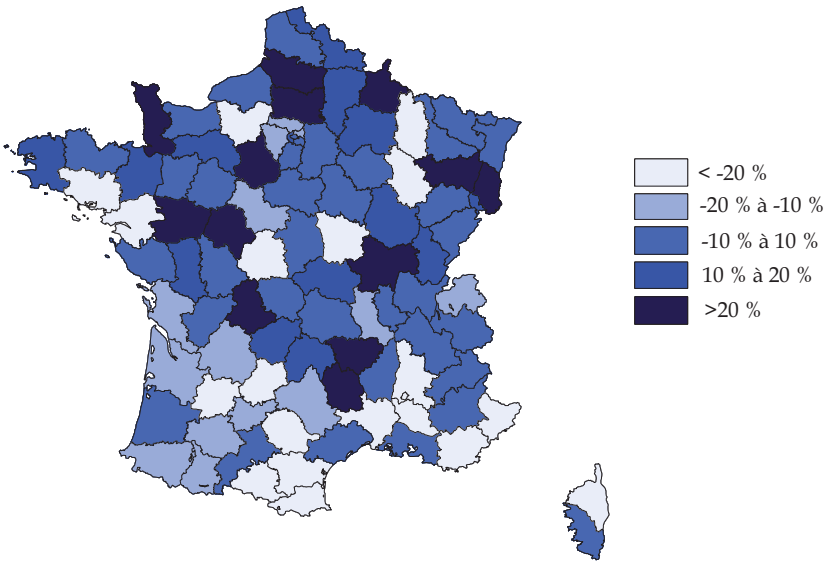


Figure 34.3 : Taux de décès standardisés pour le cancer de l'ovaire, tous âges, en 2003 (d'après CépiDc-Inserm)

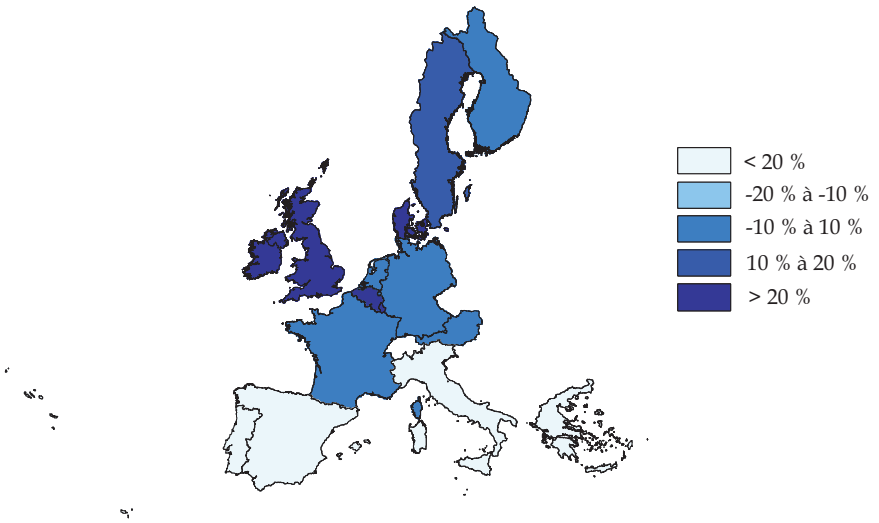


Figure 34.4 : Taux de décès standardisés pour le cancer de l'ovaire, tous âges, dans 15 pays en 2003 (d'après CépiDc-Inserm)

En conclusion, en termes de mortalité, le cancer de l'ovaire est la quatrième cause de mortalité par cancer en France, avec 3 200 décès en 2004. Le taux de mortalité est de 8,5 décès pour 100 000 femmes en 2004, après standardisation sur la population mondiale. Les effectifs annuels de décès ont cessé de progresser dans la période la plus récente. La survie des cancers de l'ovaire est assez mauvaise (un peu plus de 30 % à 5 ans) comparée aux autres sites de cancer féminins (environ 75 % pour le cancer du sein à 5 ans). La raison principale est que ce cancer est diagnostiqué tardivement.

35

Facteurs de risque débattus

Les facteurs de risque du cancer de l'ovaire sont assez mal connus. Comme pour la majorité des cancers, l'âge est l'un des facteurs les plus importants, avec un risque maximal autour de 75 ans (InVS et coll., 2003). On distingue trois grands types de facteurs de risque de ce cancer : génétiques, hormonaux et ceux liés à l'environnement et au mode de vie.

Les facteurs génétiques seraient responsables de 5 à 10 % des cancers de l'ovaire. Des mutations familiales de certains gènes (*BRCA1, BRCA2*) sont connues pour fortement prédisposer à ce cancer, avec un âge de survenue plus précoce (Antoniou et coll., 2003). Elles sont également accompagnées d'autres facteurs génétiques non identifiés qui constituent une prédisposition familiale augmentant plus faiblement le risque (Negri et coll., 2003).

Concernant les facteurs hormonaux, le risque de cancer de l'ovaire serait plus élevé pour les femmes n'ayant pas eu d'enfant ou qui ont eu leur premier enfant à un âge tardif, pour les femmes ayant une puberté précoce ou une ménopause tardive. À l'inverse, les femmes qui ont utilisé des contraceptifs oraux et les multipares ont un risque réduit de cancer de l'ovaire (Chiaffarino et coll., 2001 ; Tung et coll., 2003 ; Whiteman et coll., 2003 ; Rossing et coll., 2004 ; La Vecchia, 2006 ; Soegaard et coll., 2007). La théorie de Fathalla suggère que le risque de cancer de l'ovaire augmente avec le nombre d'ovulations, du fait que chaque cycle ovarien fait subir à l'épithélium de l'ovaire un traumatisme dont il devra cicatriser (Fathalla, 1971). L'impact de l'utilisation des traitements hormonaux des effets de la ménopause est encore débattu, mais il semblerait que les œstrogènes et les œstro-progestatifs augmentent le risque de cancer de l'ovaire (Glud et coll., 2004 ; Lacey et coll., 2002 et 2006 ; Beral et coll., 2007). Enfin, les femmes ayant subi une hystérectomie auraient un moindre risque de cancer de l'ovaire du fait que cette intervention entraînerait une ovulation irrégulière liée aux modifications de la vascularisation des ovaires (Hankinson et coll., 1993) alors que celles ayant un antécédent d'endométriose auraient un risque accru (Melin et coll., 2006).

S'agissant des facteurs comportementaux, une forte corpulence augmenterait le risque (Schouten et coll., 2003 ; Rossing et coll., 2006), l'activité physique le diminuerait (Hannan, 2004), de même que la consommation de fruits ou

de légumes, mais dans ces différentes études, l'effet sur le risque n'est pas fermement établi (Koushik et coll., 2005).

Expositions professionnelles et environnementales

La littérature épidémiologique publiée à partir de 1970 fait état de la relation entre risque de cancer de l'ovaire et une dizaine de professions. Cette littérature a été résumée dans un article qui fait le point sur les résultats jusqu'en 1997, à partir de 12 études cas-témoins (témoins hospitaliers ou témoins de population), de 15 études de cohorte professionnelles, de 11 études fondées sur des registres et de 10 études de mortalité (Shen et coll., 1998). Au total, ces 48 études reposaient pour 20 d'entre elles sur des cas décédés, et pour 28 autres sur des cas incidents.

Nous avons ici détaillé les résultats de cette revue, et les avons complétés avec les études publiées depuis 1997, soit :
• 4 études concernant les pesticides, une étude américaine (Hopenhayn-Rich et coll., 2002) et une costa-ricaine (Wesseling et coll., 1999), toutes deux basées sur des registres, une étude de cohorte (Lynch et coll., 2006) et une étude italienne cas-témoins (Settimi et coll., 1999) ;
• concernant l'environnement professionnel, l'étude de Young (2005, triazine), de Pavuk et coll. (2004, PCB), Langseth et Andersen (1999, papier), Guo et coll. (2004) (diesel), exposition professionnelle (Shields et coll., 2002, Vasama-N) ;
• 7 études cas-témoins concernant le talc (Whittemore et coll., 1988 ; Purdie et coll., 1995 ; Chang et Risch, 1997 ; Godard et coll., 1998 ; Cramer et coll., 1999 ; Wong et coll., 1999 ; Ness et coll., 2000) et une étude de cohorte (Gertig et coll., 2000), toutes incluses dans la méta-analyse de Huncharek publiée en 2003 (Huncharek et coll., 2003).

Expositions professionnelles

Infirmières

Une étude de cohorte sur des infirmières islandaises après 20 années d'emploi n'a pas trouvé d'augmentation significative du risque (Gunnardsdottir et Rafnsson, 1995). Il en est de même pour l'étude à partir de registres finlandais (même après ajustement sur le statut social) (Pukkala, 1995). Les études de mortalité anglaise et américaine étaient également négatives (Katz, 1983 ; King et coll., 1994 ; OPCS, 1995). L'étude fondée sur le registre suédois trouve une diminution du risque chez les femmes travaillant en 1970 comme assistantes médicales (RR = 0,88 ; [0,8-0,98]) et dans les services de santé (RR = 0,89 ; [0,8-0,97]) (Shields et coll., 2002).

Enseignantes

Les études sur les enseignantes (trois études européennes, une canadienne) sont toutes des études de mortalité. L'étude canadienne a trouvé un excès de risque non significatif (PMR = 1,7 ; [0,8-1,4]) (King et coll., 1994) ; l'étude du Royaume-Uni, un excès de 50 % chez les enseignantes du supérieur et chez les enseignantes sans autre précision (PMR = 1,5 ; [1,1-2,0]) et (PMR = 1,5 ; [1,4-1,6]) respectivement (OPCS, 1995).

Scientifiques, professions diverses

Ces études couvrent des catégories d'exposition très variées. Dans une étude de registre chinoise, un SIR de 1,3 ($p < 5$ %) est trouvé pour les techniciennes, chercheurs et scientifiques, mais la source de données sur l'exposition était différente pour les cas et la population de comparaison, ce qui a pu biaiser les résultats (Shu et coll., 1989). Une étude de mortalité anglaise a suggéré une augmentation du risque pour les personnels administratifs et scientifiques (PMR = 1,4 ; [1,0-1,8]) (Carpenter et Roman, 1995). L'étude de l'OPCS (1995) met également en évidence des risques significativement augmentés (PMR = 1,4 ; [1,0-2,0] et 2,3 ; [1,1-4,1] pour les directrices de personnel et les scientifiques respectivement). Une étude canadienne a rapporté un excès de mortalité pour les bibliothécaires (RR = 1,4 ; [1,0-2,0]) (Aronson et Howe, 1994). Dans cette étude, des excès de risque étaient également trouvés pour de nombreuses catégories de personnel, incluant propriétaires, gestionnaires et responsables gouvernementaux, religieuses, secrétaires et autres employées de bureau, commis de vente au détail, gouvernantes, hôtesses, courtiers, agents financiers, ouvrières de l'industrie alimentaire, scientifiques, bibliothécaires. Une étude suédoise portant sur plus de 1,6 millions de femmes, a croisé les données d'exposition en 1960 et 1970 avec les registres d'incidence et de mortalité par cancer, et a enregistré plus de 9 000 cas de cancer de l'ovaire. Les professions de longue durée (c'est-à-dire exercées à la fois en 1960 et 1970) liées au risque de cancer de l'ovaire étaient les suivantes : ouvrières (RR = 1,87 sign, 24 cas), ingénieurs et techniciens (RR = 2,05 sign, 20 cas), femmes travailleurs sociaux, psychologues, personnel dirigeant (RR = 1,60 sign, 26 cas), sténodactylo et autre personnel de bureau (1,13 sign, 386 cas) (Shields et coll., 2002).

Coiffeuses et esthéticiennes

Un excès de risque de cancer de l'ovaire de 30-40 % a été trouvé dans une étude japonaise (Kono, 1983, ns, 5 cas) et américaine (Teta et coll., 1984) chez les esthéticiennes ; l'association était significative seulement dans l'étude américaine (SIR = 1,3 ; [1,0-1,8]). Une étude canadienne de mortalité a rapporté un doublement du risque pour les coiffeuses et esthéticiennes (PMR = 2,0 ; [0,9-4,0]) (Spinelli et coll., 1984). Une étude à partir de registres dans 4 pays nordiques a mis en évidence une légère augmentation du risque chez les coiffeuses, avec des SIR de 1,0 (Norvège et Suède) à 1,9

[1,3-2,6] en Finlande (Boffetta et coll., 1994). Une étude en Finlande, sur une population partiellement considérée dans l'étude précédente de Boffetta, a trouvé également un excès de risque chez les coiffeuses (SIR = 1,5 ; [1,0-2,2]) (Pukkala, 1995).

Nettoyage à sec

Les données épidémiologiques viennent d'une étude d'exposition professionnelle américaine, de trois études basées sur des registres scandinaves, de deux études anglaises (avec une partie de l'échantillon en commun) de deux études de mortalité américaines et une étude de mortalité japonaise portant sur des petits effectifs. Une augmentation du risque de 40 % dans l'une des deux études anglaises (PRR = 1,4 ; [1,0-1,9]) (Carpenter et Roman, 1995), de 30 % (ns) dans l'étude danoise (employées de blanchisseries et nettoyage à sec) (Lynge et Thygesen, 1990), et de 30 et 70 % respectivement pour les femmes employées comme blanchisseuses en 1960 et dans un pressing en 1970 dans la cohorte suédoise est mise en évidence (Shields et coll., 2002) (RR = 1,33 ; [1,04-1,7] et 1,71 ; [1,1-2,8] respectivement).

Agriculture

Aucune indication de risque n'a été trouvée dans cette grande catégorie, en Europe. Des augmentations sont suggérées pour les sous-catégories suivantes : milieu agricole sans autre précision en Finlande (SIR = 10,3 ; [2,1-30,0] ; 3 cas) (Pukkala, 1995), ouvrières agricoles au Canada (SMR = 11,2 ; [1,4-40,5] ; 2 cas) (Aronson et Howe, 1994), et élevage de poulets en Norvège (SIR = 1,5 ; [1,1-2,2]) (Kristensen et coll., 1996).

Industrie du caoutchouc

Une étude, à partir de registres finlandais, a montré, après ajustement sur le statut social, une augmentation du risque (SIR = 2,4 ; [1,1-4,6]) (Pukkala, 1995). Une étude à partir du registre suédois montre une augmentation (RR = 1,8 ; [1,01-3,3]) (Shields et coll., 2002), chez les femmes travaillant dans la chaussure et le cuir.

Industrie automobile

Une étude de registre finlandaise a mis en évidence une augmentation significative du risque chez les femmes modérément (2 à 10 mg/m^3/an ; 1,65 [1,07-2,54]) et très (plus de 10 mg/m^3/an ; 3,69 [1,38-9,86]) exposées à la fumée de diesel (Guo et coll., 2004). Une autre étude finlandaise, qui a suivi entre 1971 et 1995 toute la population active finlandaise née entre 1906 et 1945 a mis en évidence une augmentation du risque significative pour les second et troisième tertiles d'exposition au diesel (p de tendance = 0,006) (Vasama-Neuvonen et coll., 1999). Les femmes exposées aux moteurs à essence étaient aussi à risque de cancer de l'ovaire plus élevé (p de tendance = 0,05). Dans l'étude de registre suédoise, un risque significativement

augmenté était également mis en évidence chez les femmes qui, au recensement de 1970, travaillaient dans la construction de moyens de transport (RR = 1,28 ; [1,02-1,6]) et dans des usines et réparation des véhicules (RR = 1,39 ; [1,1-1,8]) (Shields et coll., 2002).

Industrie du téléphone

Une étude conduite dans 24 états des États-Unis a mis en évidence des excès de risque pour les femmes blanches et les femmes noires (MOR = 1,4 ; [1,1-1,6] et MOR = 2,1 ; [0,9-4,8] respectivement) (Dosemeci et Blair, 1994). Aucun excès de risque n'est retrouvé dans le registre suédois.

Industrie pharmaceutique, pharmaciens, chimistes

Trois études d'exposition professionnelle, conduites dans les pays scandinaves, n'ont pas montré d'augmentation du risque chez les employés et techniciens de l'industrie pharmaceutique (Hansen et coll., 1994 ; Edling et Dosemeci, 1995 ; Pukkala, 1995). Un excès de risque est mis en évidence chez les chimistes d'une étude américaine (PMR = 2,2 ; [1,1-4,2] ; Walrath et coll., 1985). Une augmentation est observée pour les femmes travaillant dans des usines de savon, parfum et rouge à lèvres (PMR = 2,51 ; [1,1-5,6]) (Shields et coll., 2002).

Serveuses, cuisiniers

Une étude cas-témoins chinoise, une étude de mortalité italienne et cinq études de registres n'ont pas trouvé d'excès de risque (Shu et coll., 1989 ; Burnet, 1994 ; Costa, 1995 ; Pukkala, 1995 ; OPCS, 1995 ; Shields et coll., 2002). Dans l'étude de registres finlandaise, les SIR pour les chefs et cuisinières étaient supérieurs à l'unité (SIR = 1,4 ; [1,0-1,8] ; Pukkala, 1995) mais non pour les aides cuisinières ou les serveuses, même après ajustement sur la classe sociale. En revanche, dans deux grandes études de mortalité, anglaise et américaine, des diminutions de risque étaient mises en évidence, significatives chez les Américaines blanches (PMR = 0,7 ; [0,6-0,8] ; Burnett et coll., 1994) et chez les Anglaises (OPCS, 1995). Enfin, dans l'étude sur le registre de cancer suédois, une augmentation significative de risque était trouvée pour les femmes ayant eu un travail en rapport avec la nourriture, en particulier avec le chocolat et les sucreries (RR = 2,79 ; [1,2-6,7] ; Shields et coll., 2002).

Imprimerie

Deux études fondées sur les registres finlandais et suédois ont mis en évidence une augmentation du risque liée à l'imprimerie et à des catégories d'exposition professionnelle rencontrées dans l'imprimerie. Dans l'étude finlandaise (Pukkala, 1995), il s'agissait de travailleuses de l'industrie de l'imprimerie (SIR = 2,2 ; [1,5-3,1]), de typographes (SIR = 3,3 ; [1,4-6,5]) et lithographes (fondé sur 3 cas seulement). Dans l'étude suédoise (Shields et

coll., 2002), seules les femmes étant au recensement de 1960 et de 1970 employées dans les travaux d'imprimerie étaient à risque accru (RR = 1,58 ; [1,02-2,5]).

Industries diverses

Aucun excès de risque n'a été trouvé dans une cohorte d'ouvrières manuelles travaillant dans différentes industries d'Islande entre 1970 et 1986 (Gunnarsdottir et Rafnsson, 1992). Dans une étude de mortalité italienne, des augmentations du risque significatives ont été trouvées chez des ouvrières du métal et de l'habillement (Costa et coll., 1995), alors que dans une étude de mortalité anglaise, des diminutions de risque significatives ou à la limite de la significativité ont été mises en évidence, associée à l'emploi comme personnel de l'industrie du vêtement (couseuses, brodeuses, bobineuses, ouvrières de machines-outils, emballeuses, trieuses) (OPCS, 1995). Dans le registre suédois, une augmentation en rapport avec le travail, au recensement de 1960 et de 1970, du textile (RR = 1,43 ; [1,1-2,0]), de l'emballage, empaquetage, dock, entrepôt, et travail de pièce d'approvisionnement (RR = 1,53 ; [1,1-2,1]), de travail en exploitation des mines et minerai (RR = 2,95 ; [1,2-7,1]) était mise en évidence.

Agents environnementaux et professionnels

Solvants et produits dérivés

Une étude cas-témoins américaine n'a pas montré de relation entre exposition à des solvants (de type non spécifié) et risque de cancer de l'ovaire (Hartge et Stewart, 1994). Une étude cas-témoins chinoise a trouvé une augmentation du risque de 40 %, non significative liée à l'exposition au benzène (Shu et coll., 1989). L'exposition aux solvants utilisés dans le nettoyage à sec a été traitée dans un paragraphe précédent. Une grande étude danoise fondée sur les registres n'a pas trouvé d'association avec l'exposition au formaldéhyde (Hansen et Olsen, 1996), pas plus qu'une étude de cohorte finlandaise, sur des travailleuses exposées à des solvants halogénés (faible nombre de cas) (Vasama-Neuvonen et coll., 1999). Une étude qui a suivi les causes de décès de femmes employées exposées aux naphtalènes chlorés dans une usine de câbles pendant la seconde guerre mondiale, a été également négative (Ward et coll., 1994). Dans l'étude suédoise de registres, une matrice emploi-expositions a été utilisée, mais n'a pas permis de mettre en évidence d'exposition à un solvant liée au risque de cancer de l'ovaire (Shields et coll., 2002).

Poussières

Une exposition aux poussières minérales inorganiques de type fibres vitreuses synthétiques était associée à une augmentation dose-effet dans l'étude de

registre finlandaise (SIR = 1,3 ; [1,1-1,5]) (Vasama-Neuvonen et coll., 1999).

Pesticides

Une association avec les herbicides à base de triazine a été rapportée dans une étude cas-témoins italienne (OR = 2,7 ; [1,0-6,9]) (Donna et coll., 1989). Cette association peut toutefois être due à d'autres pesticides auxquels les cas ont pu être exposés. Récemment, quatre études ont été rapportées. Dans une étude américaine de registre du Kentucky, les femmes des troisième et quatrième quartiles d'exposition à l'atrazine (déduite des teneurs en atrazine de l'eau de boisson, des surfaces plantées en maïs ou des ventes de cet herbicide dans différentes communes du Kentucky) avaient une diminution significative du cancer de l'ovaire (RR = 0,77 ; [0,66-0,90] et 0,76 ; [0,65-0,88]) (Hopenhayn-Rich et coll., 2002). Une étude américaine n'a enregistré qu'un cas de cancer de l'ovaire chez plus de 20 000 femmes applicateurs d'un pesticide, la cyanizine, suivies entre 1993-97 et 2002. Une étude au Costa Rica a utilisé les données de registres de cancer, les données de recensement d'agriculteurs et des données nationales sur les pesticides. Dans les régions les plus rurales, les femmes les plus exposées avaient un excès de risque de près de 80 % (RR = 1,78 ; [1,17-2,71]) (Wesseling et coll., 1999). Dans l'étude fondée sur le registre suédois, une augmentation à la limite de la significativité était observée pour les femmes ayant eu une exposition élevée aux pesticides (RR = 1,23 ; [0,95-1,59]) (Shields et coll., 2002). Enfin, une étude cas-témoins italienne (45 cas comparés à près de 500 témoins hospitaliers, interrogés par questionnaire pour étudier les relations entre cancer et travail agricole) n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque, liée à la durée d'emploi ou au type de plantation (Settimi et coll., 1999).

Hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les deux études sur ce sujet, une étude cas-témoins américaine (Hartge et Stewart, 1994) et l'étude finlandaise (Vasama-Neuvonen et coll., 1999) n'ont pas trouvé d'association avec le risque de cancer de l'ovaire.

Polychlorobiphényles (PCB)

Une étude cas-témoins slovaque (Pavuk et coll., 2004) a mis en évidence une diminution du risque de cancer de l'ovaire significative dans les deux districts dont la population était issue (OR = 0,6 ; [0,5-0,8] et 0,4 ; [0,2-0,6]) respectivement.

Amiante

Les études existantes ne rapportent pas d'augmentation significative du risque de cancer de l'ovaire liée à l'exposition à l'amiante.

Talc

En 1982, Cramer et coll. ont publié les résultats d'une étude cas-témoins mettant en évidence une augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes utilisant du talc génital (périnéal). Depuis cette date, plus d'une quinzaine d'études ont été effectuées, correspondant à plus de 11 000 sujets, et leurs résultats ont été synthétisés dans une méta-analyse (Huncharek et coll., 2003). Les auteurs de cette méta-analyse ont conclu à une augmentation significative du risque chez les utilisatrices *versus* les non utilisatrices, avec un méta-RR égal à 1,33 [1,16-1,45]. Toutefois, aucune relation dose-effet n'a été trouvée, conduisant les auteurs à s'interroger sur la validité de cette conclusion. L'étude de sensibilité selon le type d'enquête montrait que le risque dans les enquêtes cas-témoins avec témoins hospitaliers était de 1,19 [0,99-1,41] alors qu'il était de 1,38 [1,25-1,52] quand il s'agissait de témoins de population. Au final, les auteurs indiquaient que les résultats ne permettaient pas de conclure à une relation causale, et que des biais de sélection ou de confusion expliquaient les résultats observés.

Polymorphismes génétiques et interaction avec l'environnement

Quelques études ont recherché les liens entre des polymorphismes génétiques et la survenue des cancers de l'ovaire.

MTHFR (méthylène-tétrahydrofolate réductase)

Une étude a montré une augmentation de risque pour une substitution de la cytosine par la thymidine au nucléotide 677 sur 146 cas et 290 témoins (Jakubowska et coll., 2007).

CYP1A1

Une mutation résultant en la substitution de l'isoleucine par la valine au codon 462 entraîne une diminution d'activité (variant *CYP1A1*3*). Une étude a montré que ce variant induisait une augmentation de risque du cancer de l'ovaire : OR = 7,2 ; IC [2,22-23,40] chez les hétérozygotes et OR = 10,5 ; IC [2,16-51,19] chez les homozygotes (Aktas et coll., 2002). Les auteurs proposent comme mécanisme une diminution de la synthèse des 2-OH catechol œstrogènes, au profit des 4-OH catéchol œstrogènes, plus mutagènes.

CYP1B1

Goodman et coll. (2001) ont montré sur 129 cas et 144 témoins que l'allèle commun contenant une valine comparé au variant homozygote Leu/Leu au codon 432 (qui résulte d'une mutation guanine/cytosine au nucléotide 1 294 résultant) augmente le risque du cancer de l'ovaire (OR = 3,8 ; IC [1,2-11,4] ; test de tendance $p < 0,005$).

GST

Une étude illustre la complexité des effets des PMG. La déplétion GSTM1 résultant en une activité nulle de la GST s'accompagne d'une meilleure survie des cancers de l'ovaire en diminuant la résistance à la chimiothérapie (Nagle et coll., 2007).

Interaction avec l'environnement

Une seule étude, cas-témoins, a recherché une interaction entre un facteur environnemental et le PMG des enzymes de phases I et II, et notamment les enzymes impliqués dans le métabolisme des œstrogènes (Goodman et coll., 2001). L'étude portait sur 129 cas et 144 témoins et a montré une augmentation de risque associée au PMG du CYP1A ms2 (OR = 2,6 ; IC [1,2-6,0]), 1B1 Val/Leu Leu, (OR = 3,8 ; IC [1,6-9,8]), et de la COMT Met/Val Val (OR = 2,2 ; IC [1,0-4,7]. L'interaction tabagisme/*CYP1A1* était significative (p = 0,03) et relativement proche de la significativité entre le *CYP1B1* et la *COMT* : *COMT Met/CYP1B1 Val* (OR = 2,6 ; IC [1,2-5,7] ; p interaction = 0,17).

En conclusion, les variations internationales des taux d'incidence du cancer de l'ovaire indiquent que le mode de vie, ou des facteurs environnementaux jouent un rôle dans l'étiologie de la maladie. Les données rapportées ici proviennent d'études hétérogènes dans leur conception et leurs modalités d'analyse. En effet, il s'agit d'études cas-témoins, d'études de cohorte ou encore d'études fondées sur des registres. Elles ont analysé tantôt l'incidence, tantôt la mortalité. Enfin, les analyses ne tiennent le plus souvent pas compte des facteurs de risque de cancer de l'ovaire (facteurs reproductifs, prise de contraceptifs oraux par exemple) susceptibles d'interférer dans l'estimation des risques.

Au total, peu de professions, peu d'expositions professionnelles sont liées au risque de cancer de l'ovaire de manière convaincante en dehors de l'exposition au talc. Ce manque de résultats est peut-être dû en partie à l'hétérogénéité des études, qui souffrent souvent d'un faible nombre de cas, et d'une prise en compte insuffisante ou inexistante de facteurs de confusion au niveau individuel.

De nombreuses études ont été entreprises pour rechercher l'effet directement modulateur des polymorphismes génétiques (PMG) sur le risque de cancer de l'ovaire et/ou sur le pronostic et la survie, mais la plupart ont rapporté des résultats négatifs. Peu d'études sont disponibles sur les interactions entre gènes et environnement. Cependant, on peut observer que les quelques résultats rapportés présentent une analogie avec ceux obtenus pour le cancer du sein. Ceci renforce donc l'hypothèse selon laquelle l'interaction entre les facteurs environnementaux et les enzymes de phase I et II également impliquées dans le métabolisme des œstrogènes (*CYP1A1, 1B1*, et éventuellement *COMT*) passe par une altération de ce métabolisme, vers la synthèse de 4-OH catéchol œstrogènes potentiellement mutagènes.

Bibliographie

AKTAS D, GUNEY I, ALIKASIFOGLU M, YUCE K, TUNCBILEK E, AYHAN A. Cyp1a1 gene polymorphism and risk of epithelial ovarian neoplasm. *Gynecol Oncol* 2002, **86** : 124-128

ANTILLA A, PUKKALA E, SALLMÉN M, HERNBERG S, HEMMINKI K. Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J Occup Environ Med* 1995, **37** : 797-806

ANTONIOU A, PHAROAH PD, NAROD S, RISCH HA, EYFJORD JE, et coll. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in cases Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003, **72** : 1117-1130

ARONSON KJ, HOWE GR. Utility of a surveillance systems to detect associations between work and cancer among women in Canada, 1965-1991. *J Occup Med* 1994, **36** : 1174-1179

BERAL V MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS, BULL D, GREEN J, REEVES G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007, **369** : 1703-1710

BOFFETTA P, ANDERSEN A, LYNGE E, BARLOW L, PUKKALA E. Employment as hairdresser and risk of ovarian cancer and non-Hodgkin's lymphomas among women. *J Occup Med* 1994, **36** : 61-65

BOOTH M, BERAL V, SMITH P. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Brit J Cancer* 1989, **60** : 592-598

BURNETT CA, DOSEMECI M. Using occupational mortality data for surveillance of work-related diseases of women. *J Occup Med* 1994, **36** : 1199-1203

CARPENTER L, ROMAN E. Identifying associations between cancer and occupation in women in Europe. The role of routinely collected national data. *Med Law* 1995, **86** : 252-255

CHANG S, RISCH HA. Perineal talc exposure and risk of ovarian carcinoma. *Cancer* 1997, **79** : 2396-2401

CHEN Y, WU PC, LANG JH, GE WY, HARTGE P, BRINTON LA. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Bejing, China. *Int J Epidemiol* 1992, **21** : 23-29

CHIAFFARINO F, PELUCCHI C, PARAZZINI F, NEGRI E, FRANCESCHI S, et coll. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann Oncol* 2001, **12** : 337-341

COOK LS, KAMB ML, WEISS NS. Perineal powder exposure and the risk of ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 459-465

COSTA G, FAGGIANO F, LAGORIO S. Occupational mortality in Italy in the 1980s. Rome: Istituto Superiore per la Prevenzione la Sicurezza del Lavoro, 1995

CRAMER DW, LIBERMAN RF, TITUS-ERNSTOFF L, WELCH WR, GREENBERG ER, et coll. Genital talc exposure and risk of ovarian cancer. *International Journal of Cancer* 1999, **81** : 351-356

CRAMER DW, WELCH WR, SCULLY RE, WOJCIECHOWSKI CA. Ovarian cancer and talc. *Cancer* 1982, **50** : 372-376

DONNA A, CROSIGNANI P, ROBUTTI F, BETTA PG, BOCCA R, et coll. Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. *Scand J Work Environ Health* 1989, **15** : 47-53

DOSEMECI M, BLAIR A. Occupational cancer mortality among women employed in the telephone industry. *J Occup Med* 1994, **36** : 1204-1209

DUH RW, ASAL NR. Mortality among laundry and dry cleaning workers in Oklahoma. *Am J Public Health* 1984, **74** : 1278-1280

EDLING C, FRIIS L, MIKOCZY, HAGMAR L, LINDFORS P. Cancer incidence among pharmaceutical workers. *Scand J Work Environ Health* 1995, **21** : 116-123

FATHALLA MF. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971, **2** : 163

FOLSOM AR, ZHANG S, SELLERS TA, ZHENG W, KUSHI LH, CERHAN JR. Cancer incidence among women living on farms: findings from the Iowa Women's Health Study. *J Occup Environ Health* 1996, **38** : 1171-1176

GERTIG DM, HUNTER DJ, CRAMER DW, COLDITZ GA, SPEIZER FE, et coll. Prospective Study of Talc Use and Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92** : 249-252

GLUD E, KJAER SK, THOMSEN BL, HOGDALL C, CHRISTENSEN L, et coll. Hormone therapy and the impact of estrogen intake on the risk of ovarian cancer. *Arch Intern Med* 2004, **164** : 2253-2259

GODARD B, FOULKES WD, PROVENCHER D, BRUNET JS, TONIN PN, et coll. Risk factors for familial and sporadic ovarian cancer among French Canadians: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1998, **179** : 403-410

GOODMAN MT, MCDUFFIE K, KOLONEL LN, TERADA K, DONLON TA, et coll. Case-control study of ovarian cancer and polymorphisms in genes involved in catecholestrogen formation and metabolism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 209-216

GUNNARSDÓTTIR H, RAFNSSON V. Mortality among female manual workers. *J Epidemiol Community Health* 1992, **46** : 601-604

GUNNARSDÓTTIR H, RAFNSSON V. Cancer incidence among Icelandic nurses. *J Occup Environ Med* 1995, **37** : 307-312

GUO, J, KAUPPINEN T, KYYRONEN P, HEIKKILA P, LINDBOHM ML, PUKKALA E. Risk of Esophageal, Ovarian, Testicular, Kidney and Bladder Cancers and Leukemia among Finnish Workers exposed to Diesel or Gasoline Engine Exhaust. *Int J Cancer* 2004, **111** : 286-292

HANKINSON SE, HUNTER DJ, COLDITZ GA, WILLETT WC, STAMPFER MJ, et coll. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993, **270** : 2813-2818

HANNAN LM, LEITZMANN MF, LACEY JVJR, COLBERT LH, ALBANES D, et coll. Physical activity and risk of ovarian cancer: a prospective cohort study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, **13** : 765-770

HANSEN J, OLSEN JH, LARSEN AI. Cancer morbidity among employees in a Danish pharmaceutical plant. *Int J Epidemiol* 1994, **23** : 891-898

HANSEN J, OLSEN JH. Formaldehyde and cancer risk among Danish employees. *Ugeskr Laeger* 1996, **158** : 4191-4194

HARLOW BL, CRAMER DW, BELL DA, WELCH WR. Perineal exposure to talc and ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol* 1992, **80** : 19-26

HARLOW BL, WEISS NS. A case-control study of borderline ovarian tumors: The influence of perineal exposure to talc. *Am J Epidemiology* 1989, **130** : 390-394

HARTGE P, HOOVER R, LESHIER LP, MCGOWAN L. Talc and ovarian cancer. *JAMA* 1983, **250** : 1844

HARTGE P, STEWART PJ. Occupation and ovarian cancer: a case-control study in the Washington DC metropolitan area 1978-81. *J Occup Med* 1994, **36** : 924-7

HILL C, DOYON F. La fréquence des cancers en France en 2000 et son évolution depuis 1950. *Bull Cancer* 2005, **92** : 7-11

HOPENHAYN-RICH C, STUMP ML, BROWNING SR. Regional Assessment of Atrazine Exposure and Incidence of Breast and Ovarian Cancers in Kentucky. *Arch Environ Contam Toxicol* 2002, **42** : 127-136

HUNCHAREK M, GESCHWIND JF, KUPELNICK B. Perineal application of cosmetic talc and risk of inasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. *Anticancer Research* 2003, **23** : 1955-1960

INSKIP H, COGGON D, WINTER P, PANNETT B. Mortality of farmers and farmers' wives in England and Wales 1979–80, 1982-90. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 730-735

INVS, INSERM, FRANCIM, HÔPITAUX DE LYON. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Saint-Maurice, France, InVS, 2003

JAKUBOWSKA A, GRONWALD J, MENKISZAK J, GORSKI B, HUZARSKI T, BYRSKI T, et coll. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms modify BRCA1-associated breast and ovarian cancer risks *Breast Cancer Res Treat* 2007, **104** : 299-308

KAMANGAR F, DORES GM, ANDERSON WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006, **24** : 2137-2150

KATZ RM. Causes of death among registered nurses. *J Occup Med* 1983, **25** : 760-762

KING AS, THRELFALL WJ, BAND PR, GALLAGHER RP. Mortality among female registered nurses and school teachers in British Columbia. *Am J Ind Med* 1994, **26** : 125-132

KONO S, TOKUDUNE S, IKEDA M, YOUSHIMURA T, KURATSONE M. Cancer and other causes of death among female beauticians. *J Natl Cancer Inst* 1983, **70** : 443-446

KOUSHIK A, HUNTER DJ, SPIEGELMAN D, ANDERSON KE, ARSLAN AA, et coll. Fruits and vegetables and ovarian cancer risk in a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 2160-2167

KRISTENSEN P, ANDERSEN A, IRGENS LM, LAAKE P, BYE AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand J Work Environ Health* 1996, **22** : 14-26

LA VECCHIA C. Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev* 2006, **15** : 117-124

LACEY JVJR, MINK PJ, LUBIN JH, SHERMAN ME, TROISI R, et coll. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002, **288** : 334-341

LACEY JVJR, BRINTON LA, LEITZMANN MF, MOUW T, HOLLENBECK A, et coll. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006, **98** : 1397-1405

LANGSETH H, ANDERSEN A. Cancer incidence among women in the Norwegian pulp and paper industry. *Am J Ind Med* 1999, **36** :108-113

LANGSETH H, KJAERHEIM K. Ovarian cancer and occupational exposure among pulp and paper employees in Norway. *Scand J Work Environ Health* 2004, **30** : 356-361

LYNCH SM, RUSIECKI JA, BLAIR A, DOSEMECI M, LUBIN J, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to cyanazine in the agricultural health study. *Environmental Health Perspectives* 2006, **114** : 1248-1252

LYNGE E, THYGESEN L. Primary liver cancer among women in laundry and dry-cleaning work in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 1990, **16** : 108-112

LYNGE E, ANDREASSEN RIX B, VILLADSEN E, ANDERSEN I, HINK M, et coll. Cancer in printing workers in Denmark. *Occup Environ Health* 1995, **52** : 738-744

MELIN A, SPAREN P, PERSSON I, BERGQVIST A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006, **21** : 1237-1242

NAGLE CM, CHENEVIX-TRENCH G, SPURDLE AB, WEBB PM. The role of glutathione-S-transferase polymorphisms in ovarian cancer survival. *Eur J Cancer* 2007, **43** : 283-290

NAKAMURA K. Mortality patterns among cleaning workers. *Jpn J Ind Health* 1985, **27** : 24-37

NEGRI E, PELUCCHI C, FRANCESCHI S, MONTELLA M, CONTI E, et coll. Family history of cancer and risk of ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2003, **39** : 505-510

NESS RB, GRISSO JA, COTTREAU C, KLAPPER J, VERGONA R, et coll. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology* 2000, **11** : 111-117

OPCS. Occupational health decennial supplement. DREVER F (ed). Office of Populations of Censuses and Surveys, Health and Safety Executive, Governmental Statistical Service, London, 1995

PARKIN DM, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, INTERNATIONAL ASSOCIATION OF CANCER REGISTRIES. Cancer incidence in five continents, Volume VII, IARC Scientific Publications N°143, Lyon, France, 1997

PAVUK M, CERHAN JR, LYNCH CF, SCHECTER A, PETRIK J, CHOVANCOVA J, KOCAN A. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere* 2004, **54** : 1509-1520

PUKKALA E. Cancer risk by social class and occupation: contributions to epidemiology and biostatistics. Karger, Basel, 1995 : 63-76

PURDIE D, GREEN A, BAIN C, SISKIND V, WARD B, et coll. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer* 1995, **62** : 678-684

RONCO G, COSTA G, LYNGE E. Cancer risk among Danish and Italian farmers. *Br J Ind Med* 1992, **49** : 220-225

ROSENBLATT KA, SZKLO M, ROSENSHEIN NB. Mineral fiber exposure and the development of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992, **45** : 20-25

ROSSING MA, TANG MT, FLAGG EW, WEISS LK, WICKLUND KG. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 1070-1078

ROSSING MA, TANG MT, FLAGG EW, WEISS LK, WICKLUND KG, WEISS NS. Body size and risk of epithelial ovarian cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2006, **17** : 713-720

RUDER AM, WARD EM, BROWN DP. Cancer mortality in female and male dry-cleaning workers. *J Occup Med* 1994, **36** : 867-874

SCHOUTEN LJ, GOLDBOHM RA, VAN DEN BRANDT PA. Height, weight, weight change, and ovarian cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Am J Epidemiol* 2003, **157** : 424

SETTIMI L, COMBA P, CARRIERI P, BOFFETTA P, MAGNANI C, et coll. Cancer risk among female agricultural workers: A multi-center case-control study. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 135-141

SHEN N, WEIDERPASS E, ANTILLA A, GOLDBERG MS, VASAMA-NEUVONEN KM, et coll. Epidemiology of occupational and environmental risk factors related to ovarian cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 175-182

SHIELDS T, GRIDLEY G, MORADI T, ADAMI J, PLATO N, DOSEMECI M. Occupational exposures and the risk of ovarian cancer in Sweden. *American Journal of Industrial Medicine* 2002, **42** : 200-213

SHU XO, BRINTON LA, GAO YT, YUAN JM. Population-based case-control study of ovarian cancer in Shangai. *Cancer Res* 1989, **49** : 3670-3674

SOEGAARD M, JENSEN A, HOGDALL E, CHRISTENSEN L, HOGDALL C, et coll. Different risk factor profiles for mucinous and nonmucinous ovarian cancer: results from the Danish MALOVA study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, **16** : 1160-1166

SPINELLI JJ, GALLAGHER RP, BAND PR, THRELFALL WJ. Multiple myeloma, leukemia, and cancer of the ovary in cosmetologists and hairdressers. *Am J Ind Med* 1984, **6** : 97-102

TETA MJ, WALRATH J, MEIGS JW, FLANNERY JT. Cancer incidence among cosmetologists. *J Natl Cancer Inst* 1984, **72** : 1051-1057

TUNG KH, GOODMAN MT, WU AH, MCDUFFIE K, WILKENS LR, et coll. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol* 2003, **158** : 629-638

TZOUNOU A, POLYCHRONOPOULOU A, HSIEH CC, REBEKALOS A, KARAKATSANI A, TRICHOPOULOS D. Hair dyes, analgesics, tranquilizers and perineal talc application as risk factors for ovarian cancer. *Int J Cancer* 1993, **55** : 508-510

VASAMA-NEUVONEN K, PUKKALA E, PAAKKULAINEN H, MUTANEN P, WEIDERPASS E, et coll. Ovarian cancer and occupational exposures in Finland. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 83-89

WALKER JT, BURNETT CA, LALICH NR, SESTITO JP, HALPERIN WE. Cancer mortality among laundry and dry cleaning workers. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 614-619

WALRATH J, LI FP, HOAR SK, MEAD MW, FRAUMENI JF. Causes of death among female chemists. *Am J Public Health* 1985, **75** : 883-885

WARD EM, RUDER AM, SURUDA A, SMITH AB, HALPERIN W, et coll. Cancer mortality patterns among female and male workers employed in a cable manufacturing plant during World War II. *J Occup Med* 1994, **36** : 860-866

WATERHOUSE D, CARMAN WJ, SHOTTENFELD D, GRIDLEY G, MCLEAN S. Cancer incidence in the rural community of Tecumesh, Michigan. *Cancer* 1996, **77** : 763-770

WESSELING C, ANTICH, D, HOGSTED C, RODRIGUEZ AC, AHLBOM A. Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. *International Journal of Epidemiology* 1999, **28** : 365-374

WHITEMAN DC, SISKIND V, PURDIE DM, GREEN AC. Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, **12** : 42-46

WHITTEMORE AS, WU ML, PAFFENBARGER RS, SARLES DL, KAMBERT JB, et coll. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. II. Exposures to talcum powder tobacco, alcohol, and coffee. *Am J Epidemiol* 1988, **128** : 1228-1240

WIKLUND K, DICH J. Cancer risks among female farmers in Sweden. *Cancer Causes Control* 1994, **5** : 449-457

WONG C, HEMPLING RE, PIVER MS, NATARAJAN N, METTLIN CJ. Perineal talc exposure and subsequent epithelial ovarian cancer: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1999, **93** : 372-376

YOUNG, HA, MILLS PK, RIORDAN DG, CRESS RD. Triazine herbicides and epithelial ovarian cancer risk in Central California. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 1148-1156

ZHENG W, SHU XO, MCLAUGHLIN JK, CHOW WH, GAO YT, BLOT WJ. Occupational physical activity and the incidence of cancer of the breast, corpus uteri, and ovary in Shanghai. *Cancer* 1993, **71** : 3620-3624

Principaux constats et propositions

Le cancer de l'ovaire est une tumeur maligne qui atteint un ou les deux ovaires. Les tumeurs ovariennes les plus fréquentes sont les tumeurs stromales-épithéliales. Elles proviennent de l'épithélium de surface de l'ovaire ou de ses dérivés. Elles surviennent essentiellement chez des femmes en période d'activité génitale ou plus tardivement. Il existe une forme intermédiaire entre tumeur bénigne et cancer nommée « *borderline* » représentant 10 à 15 % des tumeurs ovariennes, qui survient à un âge plus précoce que le cancer de l'ovaire. Elle est beaucoup moins agressive et son pronostic est bon, quoique incertain.

La complexité des tumeurs ovariennes tient à la multiplicité des types lésionnels rencontrés, conséquences d'une embryogenèse complexe. La classification histologique de l'OMS distingue plusieurs groupes de tumeurs primitives ovariennes en se fondant sur les corrélations morphologiques existant entre l'aspect histologique de la tumeur et l'aspect histologique des constituants de l'ovaire normal. Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes (2/3) des tumeurs ovariennes primitives. Macroscopiquement, il s'agit de tumeurs kystiques et papillaires, volontiers bilatérales. Outre les tumeurs épithéliales, on distingue les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels et les tumeurs germinales.

Une histoire familiale est parfois retrouvée, avec un risque plus élevé si les parents au premier degré sont touchés, d'autant plus s'il s'agit d'une mère et d'une sœur. Les gènes de susceptibilité *BRCA1* et *BRCA2* sont fréquemment impliqués, et à un moindre degré les gènes du système de réparation *MLH1* et *MSH2* dans le cadre des syndromes HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colon Cancer*).

Les cancers de l'ovaire représentent environ 30 % des cancers du tractus génital féminin. Le taux de survie à 5 ans en Europe est estimé à 41,6 % en moyenne après un diagnostic de cancer de l'ovaire sur la période 1995-1999. Ce mauvais pronostic est largement lié à une découverte à un stade tardif de la maladie, du fait du caractère peu symptomatique des stades débutants. Environ 70-75 % des patients atteintes ont une extension au pelvis au moment du diagnostic.

Incidence variable d'une région à l'autre

L'incidence des cancers de l'ovaire varie fortement avec un rapport de 1 à 6 selon les régions du monde. Les taux d'incidence standardisés les plus élevés,

souvent supérieurs à 10 pour 100 000 femmes, sont observés en Amérique du Nord, en Europe et en Australie.

Le réseau français des registres de cancers (Francim) estime à 4 411 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2005. Le taux d'incidence standardisé est de 8,2/100 000 personnes-années (ce chiffre ne prend pas en compte les tumeurs *borderline)*.

Le taux d'incidence augmente régulièrement jusqu'à 75 ans puis décroît lentement après 85 ans. On estime annuellement à 200 les cancers de l'ovaire qui seraient liés à une prédisposition génétique constitutionnelle en France.

Une augmentation d'incidence a été observée jusque dans les années 1980 pour la France. Depuis 1980, l'incidence de ce cancer est en baisse. Le taux d'incidence (standardisé monde) a diminué en moyenne de 0,4 % par an entre 1980 et 2005, avec une baisse plus marquée sur la dernière période (–0,9 % par an entre 2000 et 2005).

Le cancer de l'ovaire est la quatrième cause de mortalité par cancer en France, avec 3 200 décès en 2004. Le taux de décès standardisé est de 8,5 pour 100 000. Il augmente très rapidement avec l'âge, passant de 3,4 chez les femmes de moins de 65 ans à 37,8 pour 100 000 au-delà de 64 ans. Les effectifs annuels de décès ont été en très forte augmentation entre 1974 et 1984 (+42 %), en hausse modérée entre 1984 et 1994 (+16 %) et ont cessé de progresser durant la période la plus récente.

Des facteurs de risque mal connus

Les facteurs de risque du cancer de l'ovaire sont assez mal connus. Les variations internationales des taux d'incidence de ce cancer indiquent que le mode de vie, ou des facteurs environnementaux jouent un rôle dans l'étiologie de la maladie.

Le risque de cancer de l'ovaire serait plus élevé pour les femmes n'ayant pas eu d'enfant ou qui ont eu leur premier enfant à un âge tardif, pour les femmes ayant une puberté précoce ou une ménopause tardive. À l'inverse, les femmes qui ont utilisé des contraceptifs oraux et les multipares ont un risque réduit de cancer de l'ovaire. La forte corpulence augmenterait le risque et l'activité physique le diminuerait de même que la consommation de fruits ou de légumes, mais dans ces différentes études, l'effet sur le risque reste à confirmer.

En dépit d'une abondante littérature, les facteurs de risque professionnels et environnementaux du cancer de l'ovaire ne sont pas clairement établis en raison de l'existence de biais et du manque presque complet de données quantitatives de type exposition-réponse.

La littérature épidémiologique publiée à partir de 1970 fait état de la relation entre risque de cancer de l'ovaire et de nombreuses professions (infirmières, professeurs, employées de nettoyage à sec, femmes du monde agricole, femmes dans l'industrie pharmaceutique, pharmaciennes, serveuses cuisinières…). Les études montrent très peu d'évidence d'excès de risque. Les coiffeuses, esthéticiennes, et les femmes employées dans l'imprimerie, peuvent présenter un excès de risque mais les données sont encore insuffisantes pour conclure de façon ferme. Peu d'agents chimiques ont été étudiés de manière approfondie.

Peu d'études sont disponibles sur les interactions entre les polymorphismes des enzymes du métabolisme et l'environnement. Cependant, on peut observer que les quelques résultats rapportés présentent une analogie avec ceux obtenus pour le cancer du sein. Ceci renforce donc l'hypothèse selon laquelle l'interaction entre les facteurs environnementaux et les enzymes de phase I et II également impliquées dans le métabolisme des œstrogènes (CYP1A1, 1B1, et éventuellement COMT) passe par une altération de ce métabolisme, vers la synthèse de 4-OH catéchol œstrogènes potentiellement mutagènes.

Recommandations

Les données proviennent d'études hétérogènes dans leur conception et leurs modalités d'analyse. D'après la littérature examinée, il n'existe pas de mise en évidence de lien avec l'environnement. Il faudrait mettre en place des études cas-témoins (mais non de cohorte), développer les études d'interaction avec les polymorphismes et utiliser le matériel existant pour renforcer la connaissance des expositions.

VIII

Cancer du testicule

36

Classification histologique et pathologie moléculaire

Le cancer du testicule, bien que relativement rare, est le cancer le plus fréquent chez les hommes de 15 à 35 ans. L'acquisition de traitements efficaces, même pour des tumeurs avancées, a permis de porter l'attention sur l'instauration de protocoles de traitements ayant pour objectif de maintenir de bons résultats en diminuant notablement les effets secondaires.

L'existence de marqueurs spécifiques tels que l'α-fœtoprotéine (AFP) et la β-gonadotrophine chorionique humaine (βhCG) permet de suivre la décroissance du cancer sous traitement, et en cas d'élévation des marqueurs de pouvoir modifier rapidement le schéma de traitement. De plus, la plupart des cancers du testicule ont pour origine les cellules germinales, qui sont radio-sensibles et chimio-sensibles à la plupart des drogues proposées.

Classification histologique

La majorité des tumeurs est issue des cellules germinales : il s'agit des tumeurs germinales ; les tumeurs non-germinales ou « tumeurs sans classification », sont très rares. Ces tumeurs sont répertoriées dans la classification de l'OMS (*World Health Organisation*) (Mostofi et coll., 1998).

Tumeurs germinales

Il existe deux types anatomopathologiques de tumeurs germinales tant sur le plan pronostique que thérapeutique. Elles dérivent des spermatogonies contenues dans les tubes séminifères. Les spermatocytes à 2n chromosomes donnent les séminomes, alors que la dégénérescence après parthénogenèse des spermatogonies donne les tumeurs non séminomateuses (chez l'embryon de 2 semaines, carcinomes embryonnaires ; chez l'embryon plus âgé, choriocarcinome, tumeur du sac vitellin) (figure 36.1).

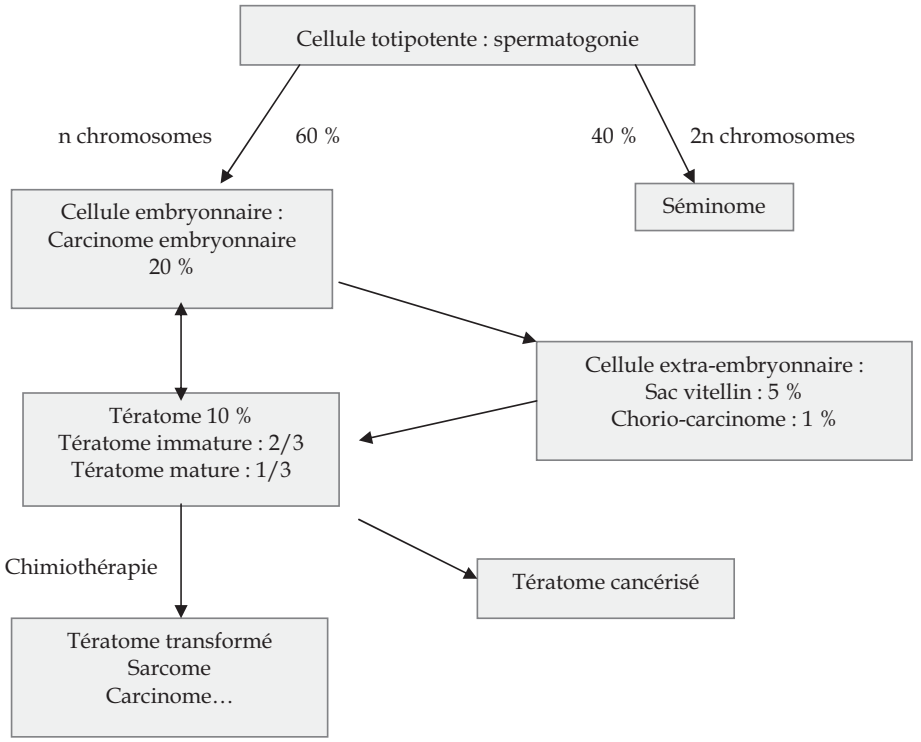


Figure 36.1 : Anatomopathologie des tumeurs germinales

Tumeurs séminomateuses

Les tumeurs séminomateuses représentent 30 à 40 % des tumeurs germinales du testicule, 70 % sont diagnostiquées à un stade précoce, 25 % au stade d'adénopathie rétropéritonéale et 5 % au stade métastatique. Elles concernent l'homme de plus de 30 ans. Il existe deux grands types de séminome :

- séminome typique (ou classique), représentant 80 % des séminomes. Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur régulière, homogène, gris rose avec des traînées fibreuses. En microscopie, elle est caractérisée par la présence de grandes cellules à cytoplasme clair et stroma lymphoïde. Dans 75 % des cas, il existe un carcinome *in situ* dans le parenchyme adjacent ;
- séminome à cellules syncytiotrophoblastiques (SCT), représentant 8 % des séminomes. Il s'agit de l'association à un séminome classique de cellules syncytiotrophoblastiques, mais il n'y a jamais de cellules cytotrophoblastiques (dans ce cas, il s'agit alors d'une association séminome-choriocarcinome). Ce type à SCT peut sécréter de la β-hCG à des taux modérés. Il a le même pronostic et le même traitement que le séminome classique.

Actuellement, les anatomo-pathologistes ne différencient plus les séminomes spermatocytaires, ni le séminome anaplasique.

Tumeurs non séminomateuses

Les tumeurs non séminomateuses représentent 60 à 70 % des tumeurs germinales du testicule. Le pic de fréquence se situe chez l'homme de 25 ans. Elles sont rarement pures, avec dans 50 à 80 % des cas une association de plusieurs contingents non séminomateux ou séminomateux (tumeurs mixtes), dont le plus malin fait le pronostic. Il existe 4 types de tumeurs non séminomateuses, avec par ordre de fréquence décroissante de forme pure :

• carcinome embryonnaire : 20 % des cancers du testicule dont le tiers est associé à un autre type tumoral. Il touche l'homme de 30 ans. Il s'agit d'une petite tumeur, irrégulière, grise-blanche, volontiers hémorragique, très indifférenciée et de haute malignité ;

• tumeur du sac vitellin (*Yolk Sac Tumor*) : pure dans 5 % des tumeurs testiculaires et un tiers des tumeurs non séminomateuses lui est associé. Elle atteint surtout l'enfant. En microscopie, elle se caractérise par la présence de corps de Schiller ;

• choriocarcinome : 0,3 à 1 % des tumeurs du testicule. Il atteint l'homme entre 20 et 30 ans. Macroscopiquement, il s'agit d'une petite tumeur hémorragique, irrégulière et kystique. En microscopie, il existe des cellules syncytiotrophoblastiques (sécrétion de β-hCG) à noyaux multiples et des cellules cytotrophoblastiques à noyau unique. Ces dernières font le pronostic. Ce choriocarcinome est toujours associé à un autre type de tumeur germinale ;

• tératome : 5 à 10 % des cancers du testicule, touchant l'homme de 30 ans.

Il existe 4 types de tératomes :

• tératome mature (30 % des tératomes). Il résulte de la maturation des tissus mésenchymateux. Majoritairement associé à un autre type de tumeur (tératome immature, carcinome embryonnaire), il est bénin, mais peut se cancériser ;

• tératome immature (70 % des tératomes). C'est une prolifération indifférenciée, sans maturation des trois feuillets embryonnaires. Cette tumeur maligne, présente chez l'adulte, est fréquemment associée à un carcinome embryonnaire ;

• tératome cancérisé (fréquence sous-évaluée, car souvent confondue avec un sarcome). Il s'agit de la dégénérescence d'un tératome mature ;

• tératome post-chimiothérapique (20 % des masses résiduelles après chimiothérapie d'une tumeur non séminomateuse évolué). En présence d'un tératome mature, on considère qu'il s'agit d'une rémission, mais une surveillance à long terme est indispensable car ce tératome mature peut se cancériser secondairement. En présence d'un tératome immature dans les masses résiduelles, on considère que la première ligne de chimiothérapie a été insuffisante et une chimiothérapie de rattrapage est nécessaire.

Tumeurs non-germinales

Les tumeurs non germinales représentent moins de 10 % des tumeurs du testicule. Les tumeurs non germinales sont très nombreuses. Elles dérivent du stroma testiculaire (tumeur des cordons sexuels : tumeurs à cellules de Leydig, à cellules de Sertoli, gonadoblastome, androblastome) ou des enveloppes (sarcome, lipome, mésothéliome).

Le lymphome testiculaire est la tumeur la plus fréquente chez l'homme de plus de 50 ans ; c'est une tumeur bilatérale le plus souvent. Sur le plan pathologique, il s'agit généralement d'un lymphome B à grandes cellules dont le traitement associe orchidectomie bilatérale et chimiothérapie. Le pronostic est mauvais avec une survie inférieure à 30 % à 1 an.

La tumeur à cellules de Leydig (ou leydigiome) s'observe chez l'homme de 25 à 35 ans. C'est une petite tumeur unilatérale, jaune chamois, découverte soit lors du bilan d'une gynécomastie, soit lors d'un bilan d'infertilité. Souvent bénigne pour les petites tumeurs, elle peut être maligne dans environ 15 % des cas. Seule tumeur du testicule pouvant être traitée par orchidectomie partielle dans sa forme bénigne, l'examen pathologique est souvent difficile pour mettre en évidence des formes malignes.

Carcinome *in situ* (néoplasie germinale intra-tubulaire)

Le carcinome *in situ* (Cis) est caractérisé par la présence dans les tubes séminifères de grandes cellules plurinucléolées, dont l'étiologie reste imprécise. Tumeur asymptomatique, elle présente le risque d'une évolution vers une tumeur germinale. Les facteurs de risque sont : infertilité (0,4 à 5 %) ; cryptorchidie (85 % des Cis) ; antécédents de tumeur du testicule (5 % des cancers du testicule ont un Cis controlatéral ; 80 % des séminomes et 75 % des TGNS ont un Cis homolatéral).

Tumeurs extra-gonadiques à cellules germinales

Ce sont des cellules germinales ayant eu une migration anormale lors de l'embryogenèse. Elles sont situées dans plus de 50 % des cas au niveau du médiastin antérieur.

Sur le plan histologique, il s'agit majoritairement de tumeurs du sac vitellin et de tératocarcinome.

Ces tumeurs sont observées chez des adultes de 20 à 30 ans, avec un sexe ratio de 3/1, des marqueurs tumoraux identiques aux tumeurs non séminomateuses, et un examen testiculaire normal chez l'homme.

La localisation de ces tumeurs, très rares, a été facilitée par l'examen TEP-Scan au 18F-glucose. La biopsie est nécessaire au diagnostic.

En conclusion, le cancer du testicule est la tumeur solide présentant les meilleurs résultats de survie ; elle a servi à la mise au point de traitements combinés pluridisciplinaires. L'augmentation, très importante, de la survie est la résultante de méthodes diagnostiques performantes, de la présence de marqueurs tumoraux diagnostiques et pronostiques, de combinaisons de chimiothérapie efficaces, et de l'amélioration des techniques chirurgicales. Grâce à cette association, la mortalité a diminué de 66 % entre 1974 et 2004.

Bibliographie

MOSTOFI FK, SESTERHENN IA, SOBIN LH. Histological typing of testis tumors. World Health Organization, International Histological Typing of Tumors. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1998

37

Incidence et évolution

Les tumeurs du testicule sont des tumeurs rares. Cependant, leur incidence est en augmentation depuis plus de 50 ans dans la plupart des pays industrialisés. Ces tumeurs représentent 1 à 2 % des cancers chez l'homme : il s'agit des tumeurs les plus fréquentes chez l'homme âgé de 20 à 35 ans. Les progrès thérapeutiques majeurs réalisés au cours des 30 dernières années ont permis de diminuer considérablement la mortalité.

Incidence dans le monde

L'incidence des cancers du testicule n'est pas la même dans les différentes régions du monde, elle varie aussi en fonction de l'origine ethnique des populations. L'Australie, l'Amérique du Nord et surtout l'Europe présentent les taux les plus élevés (généralement supérieurs à 4/100 000, standardisés sur la population mondiale) (Parkin et coll., 2002). En Asie, Amérique du sud et Afrique les taux sont généralement inférieurs à 2/100 000. Lorsque l'origine ethnique des populations est prise en compte, on observe les taux les plus élevés dans les populations blanches. Aux États-Unis l'incidence est 3 à 4 fois plus faible chez les noirs et les asiatiques que chez les blancs et 2 fois plus faible chez les hispaniques (Ries et coll., 2007) (figure 37.1).

C'est en Europe du Nord et en Suisse que l'on observe les taux les plus élevés : 9,9/100 000 au Danemark, 8,4/ 100 000 en Suède, 8,2/100 000 en Norvège, 10,1/100 000 dans le canton de Zürich en Suisse. Mais, il existe des variations importantes entre des régions géographiquement proches (2,7/100 000 en Finlande).

La carte de l'Europe (figure 37.2 ; Huyghe et coll., 2007) permet de mettre en avant la grande disparité dans les taux d'incidence du cancer du testicule entre les pays européens. Apparaît un gradient Est/Ouest dans les régions baltiques, et Nord/Sud dans les région de l'Europe de l'Ouest.

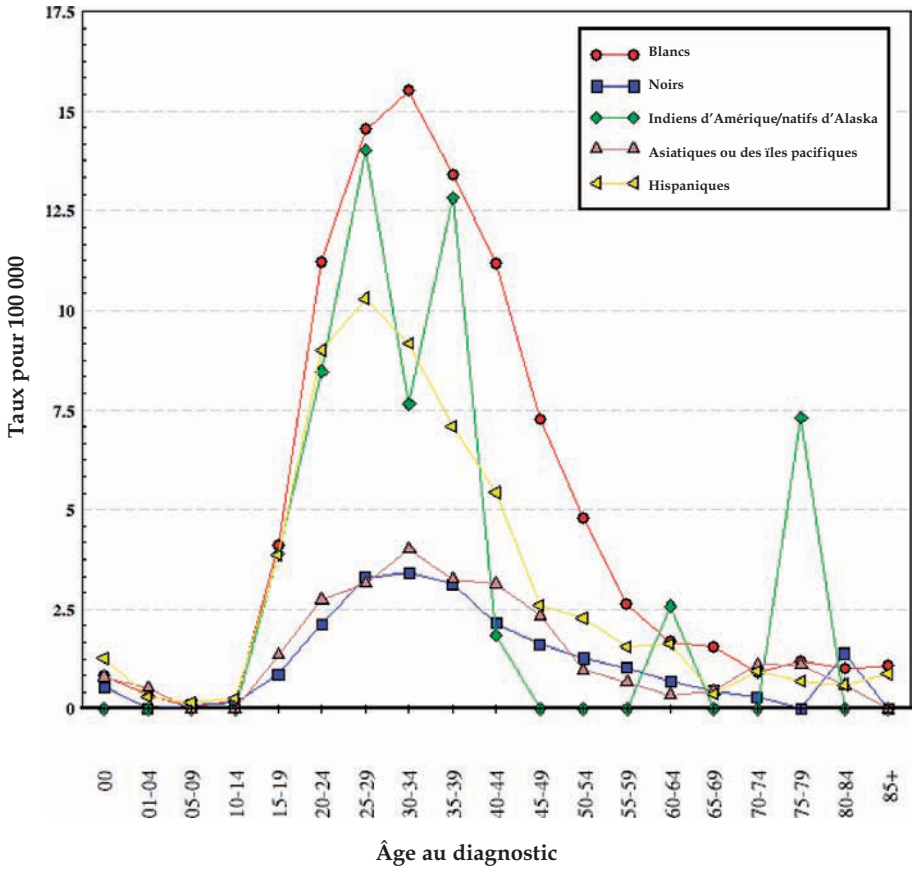


Figure 37.1 : Incidence par âge et origine ethnique aux États-Unis (17 registres du programme SEER de 2000 à 2004)

Incidence en France

En France, en 2000, le taux d'incidence pour l'ensemble des cancers du testicule était de 4,82 pour 100 000, correspondant à environ 1 500 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. L'incidence des séminomes est estimée à 2,46 pour 100 000 et celle des non séminomes à 1,95 pour 100 000 (Hedelin et Remontet, 2002).

Le pic d'incidence se situe entre 25 et 35 ans. Il est très rare avant 15 ans comme après 50 ans. L'âge de survenue présente cependant des variations en fonction du type histologique. Les tumeurs germinales du testicule non séminomateuses sont pratiquement toujours des tumeurs de l'adulte jeune (âge médian au diagnostic 30 ans), alors que les tumeurs germinales du testicule séminomateuses peuvent également s'observer après la cinquantaine (âge médian au diagnostic 38 ans).

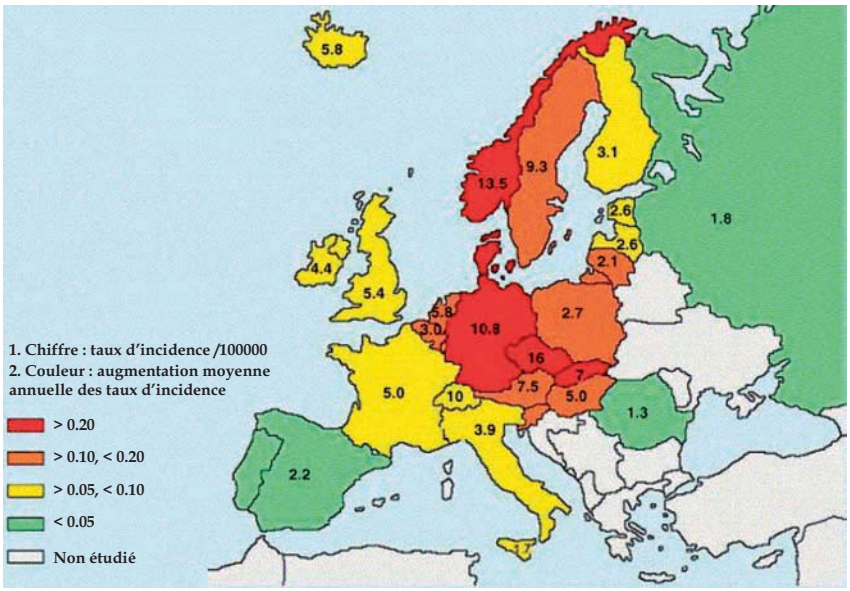


Figure 37.2 : Carte de l'Europe montrant les taux d'incidence du cancer du testicule et leur augmentation moyenne annuelle (d'après Huyghe et coll., 2007)

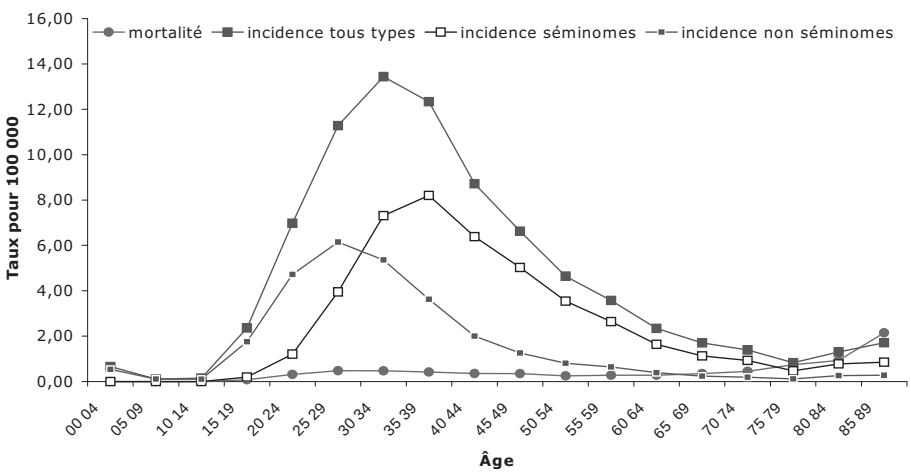


Figure 37.3 : Incidence et mortalité en France estimées par âge pour l'année 2000

Concernant le taux d'incidence du cancer du testicule par type histologique, une récente étude menée dans le sud de la France, montre que le taux pour les tumeurs séminomateuses était de 1,24 pour 100 000 et de 1,80 pour 100 000 pour les tumeurs non séminomateuses, pour la période 1995-1999 (Walschaerts et coll., 2008).

Les taux d'incidence observés dans les registres français sont très différents d'un département à l'autre. Il existe un gradient nord-sud et est-ouest, les taux les plus hauts se trouvant en Alsace (Haut-Rhin et Bas Rhin). Ces taux varient du simple au double et le Bas-Rhin approche les taux très élevés que l'on trouve en Europe du Nord (12,0 pour 100 000 au Danemark ; 8,5 pour 100 000 en Norvège ; 10,5 pour 100 000 en Suède) (Levi et coll., 2001 ; Bray et coll., 2002 ; Jacobsen et coll., 2006).

Actuellement, la mortalité par cancer du testicule est très faible : le taux standardisé sur la population mondiale est de 0,25 pour 100 000 (Remontet et coll., 2003).

La figure 37.3 représente l'incidence (et la mortalité) des cancers du testicule en France en fonction de l'âge et du type histologique.

Tendances de l'incidence dans le monde

L'incidence du cancer du testicule est en augmentation depuis plus de 50 ans dans la plupart des pays industrialisés. Cette augmentation varie d'un pays à l'autre, tout en étant moins hétérogène que les taux d'incidence eux-mêmes d'une région à l'autre. La figure 35.2 met en évidence une augmentation annuelle pour 100 000 qui est inférieur à 0,05 en Roumanie et atteint plus de 0,20 en Norvège. Mais l'augmentation de l'incidence pour la majorité des pays européens se situe entre 0,10 et 0,20 pour 100 000 par an, conduisant à un doublement de l'incidence depuis 1970.

Toutefois plusieurs auteurs en conduisant des analyses par cohorte sur des données de registres d'Europe du Nord observent une baisse du risque pour les sujets nés autour de la seconde guerre mondiale (Møller, 1993 ; Bergström et coll., 1996).

L'analyse des données du registre du Connecticut et plus largement de l'ensemble des registres du *SEER Program* (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*)[35] montre une augmentation nette chez les blancs alors qu'il n'existe pas d'augmentation significative chez les noirs américains (Zheng et coll., 1996 ; Ries et coll., 2007) (figure 37.4).

35. http ://seer.cancer.gov/faststats/sites.php

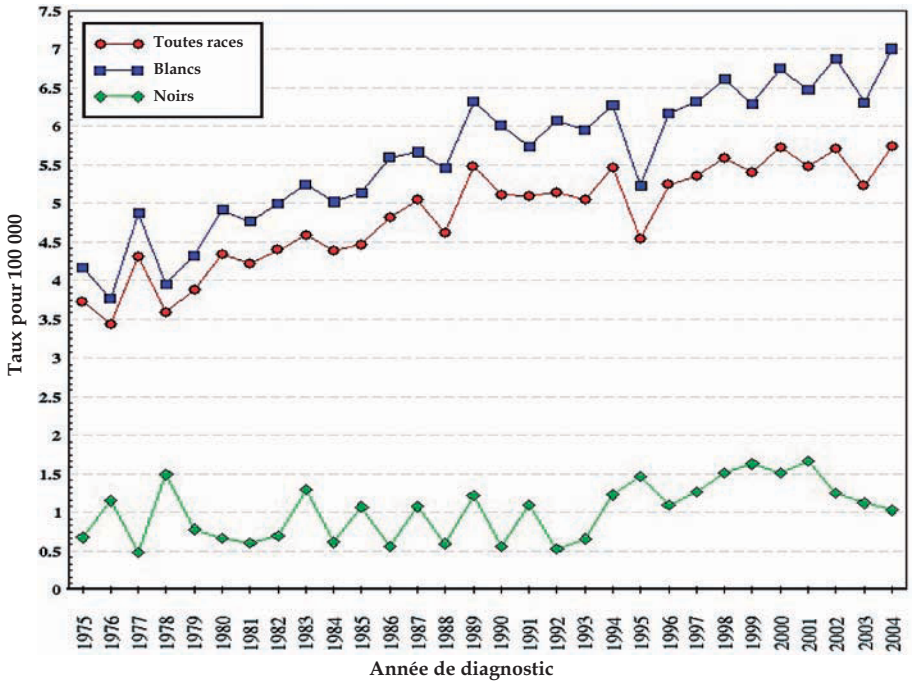


Figure 37.4 : Évolution des taux d'incidence par origine ethnique aux États-Unis (9 registres du *SEER Program* de 1975 à 2004, taux standardisé sur la population des États-Unis 2000)

Tendances de l'incidence en France

En France l'incidence a augmenté, passant 3,17 en 1978 à 4,82 pour 100 000 en 2000. Cependant si les séminomes n'ont cessé d'augmenter pour toutes les cohortes de naissances, l'évolution des tumeurs non séminomateuses est moins régulière.

Entre 1978 et 2000, le taux pour les séminomes est passé de 1,50 à 2,46 pour 100 000, soit une augmentation par an de 2,4 %, et de 1,18 à 1,95 pour 100 000 pour les tumeurs non séminomateuses, soit 2,4 % d'augmentation annuelle (Hedelin et Remontet, 2002). Une étude plus récente a montré que le taux pour les séminomes est passé de 0,66 à 1,24 pour 100 000, et pour les non séminomes, de 0,66 à 1,80 pour 100 000 entre 1980-84 et 1995-99 (Walschaerts et coll., 2008). Toutefois, les fluctuations dans les incidences au cours du temps ne permettent pas de conclure à une disparité selon le type histologique. C'est également le cas pour d'autres pays. Par exemple, aux États-Unis, dans la population blanche, bien que le taux

d'incidence pour les séminomes augmente plus vite durant les 3 premiers intervalles de temps, il atteint un plateau, et aucune différence n'est observée entre les types histologiques pour la population noire (McGlynn et coll., 2003).

Concernant les tendances de l'incidence pour l'ensemble des tumeurs, bien que les taux observés dans les différents registres soient hétérogènes, il existe un même phénomène : un doublement de l'augmentation de tous ces taux, que ce soit en France ou dans les pays européens, sur les 20 dernières années. Dans le sud de la France, le taux d'incidence du cancer du testicule est passé de 1,27 à 3,04 pour 100 000 entre 1980 et 1999 (voir figure 37.5 ; Walschaerts et coll., 2008). En Italie, le taux d'incidence a augmenté de 2,3 à 3,9 pour 100 000 entre 1976 et 1995 dans la région de Varèse, et de 2,6 à 4,0 pour 100 000 dans la région de Turin entre 1985 et 1995 (Purdue et coll., 2005). En Finlande, l'incidence est passée d'environ 2,1 à 4,2 pour 100 000 entre 1975 et 1995 (Bray et coll., 2006).

Ces observations suggèrent à la fois une grande hétérogénéité géographique dans l'incidence mais une faible variation temporelle dans les tendances.

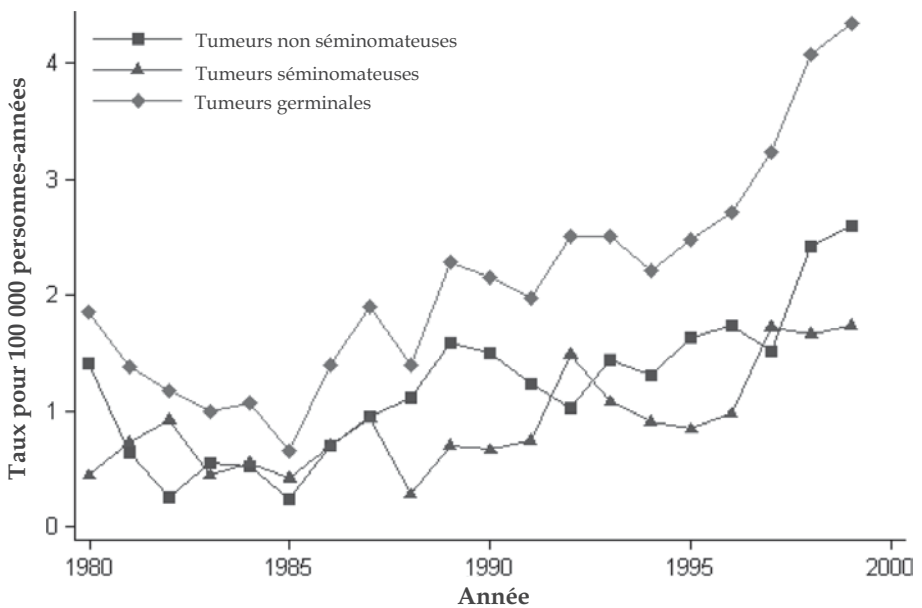


Figure 37.5 : Incidence du cancer du testicule en région Midi-Pyrénées entre 1980 et 1999, par type histologique (d'après Walschaerts et coll., 2008)

L'incidence a diminué pour les cohortes nées entre les deux guerres mondiales avant d'augmenter en se superposant à celle des séminomes. Cette évolution qui n'est pas expliquée, ne semble pas être un artefact d'enregistrement ou de codage des tumeurs testiculaires (Hedelin et Remontet, 2002).

En étudiant la tendance de l'incidence par un modèle âge-période-cohorte, l'effet cohorte de naissance révèle une diminution du taux d'incidence du cancer du testicule pour les cohortes nées dans les années 1930 et au cours de la seconde guerre mondiale (figure 37.6) (Walschaerts et coll., 2008). Ce phénomène, également observable dans de nombreux pays européens (Danemark, Suède, Finlande…) ne peut s'expliquer par une meilleure détection des cancers du testicule, ou un meilleur enregistrement car il n'existe pas d'effet période.

Cet « effet de cohorte de naissance » souligne un effet générationnel, c'est-à-dire un changement temporel dans les expositions. Etant donné que le pic d'incidence du cancer du testicule survient entre les 20-35 ans, il est alors raisonnable de supposer que ces changements se sont produits au cours de deux fenêtres d'expositions clés : *in utero* et durant la puberté.

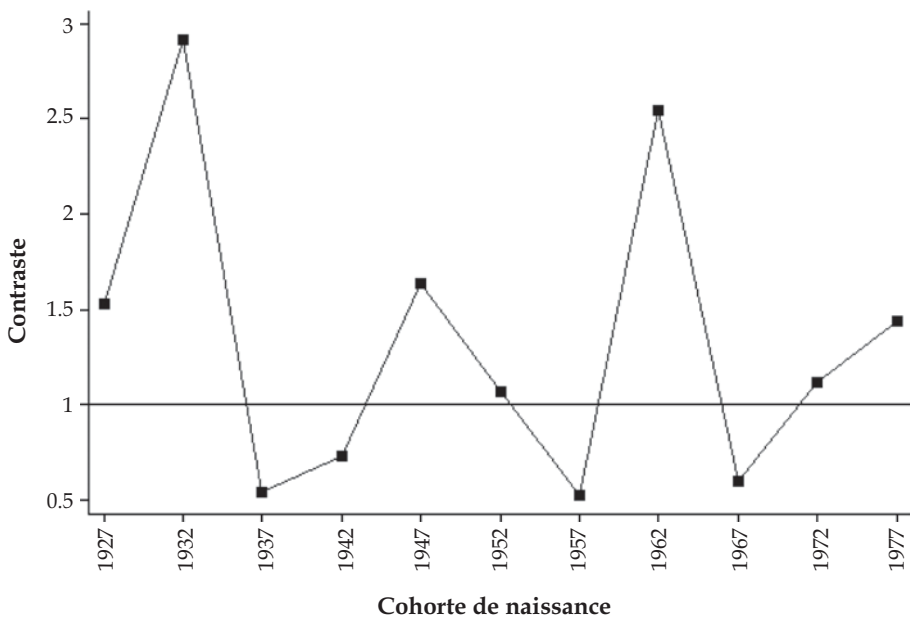


Figure 37.6 : Effet cohorte de naissance du cancer du testicule en région Midi-Pyrénées (Walschaerts et coll., 2008)

L'intervalle d'une cohorte de naissance est repérée par son année médiane (1932 = 1930-1934)
Contraste = 1 : pas d'effet cohorte de naissance
Contraste > ou < 1 : accélération ou atténuation de l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule

Bibliographie

BERGSTRÖM R, ADAMI HO, MÖHNER M, ZATONSKI W, STORM H et coll. Increase in testicular cancer incidence in six european coutries : a birth cohort phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 1996, **88** : 727-733

BRAY F, SANKILA R, FERLAY J, PARKIN DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002, **38** : 99-166

BRAY F, RICHIARDI L, EKBOM A, PUKKALA E, CUNINKOVA M, MØLLER H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries : continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006, **118** : 3099-3111

HEDELIN G, REMONTET L. Évolution du cancer du testicule en France. *Andrologie* 2002, **12** : 264-273

HUYGHE E, PLANTE P, THONNEAU PF. Testicular cancer variations in time and space in Europe. *Eur Urol* 2007, **51** : 621-628

JACOBSEN R, MOLLER H, THORESEN SO, PUKKALA E, KJAER SK, JOHANSEN C. Trends in testicular cancer incidence in the Nordic countries, focusing on the recent decrease in Denmark. *Int J Androl* 2006, **29** : 199-204

LEVI F, LA VECCHIA C, BOYLE P, LUCCHINI F, NEGRI E. Western and eastern European trends in testicular cancer mortality. *Lancet* 2001, **357** : 1853-1854

MCGLYNN KA, DEVESA SS, SIGURDSON AJ, BROWN LM, TSAO L, TARONE RE. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Cancer* 2003, **97** : 63-70

MØLLER H. Clue to the aetiology of testicular germ cell tumors from descriptive epidemiology. *Eur Urol* 1993, **23** : 8-15

PARKIN DM, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, INTERNATIONAL ASSOCIATION OF CANCER REGISTRIES. Cancer incidence in Five Continents. Vol VIII. IARC Sc. Publ. N° 155, Lyon, France, 2002

PURDUE MP, DEVESA SS, SIGURDSON AJ, MCGLYNN KA. International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer* 2005, **115** : 822-827

REMONTET L, ESTÈVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, et coll. Cancer Incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2003, **51** : 3-30

RIES LAG, MELBERT D, KRAPCHO M, MARIOTTO A, MILLER BA, et coll. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007

WALSCHAERTS M, HUYGHE E, MULLER A, BACHAUD JM, BUJAN L, THONNEAU P. Doubling of testicular cancer incidence over the last 20 years in southern France. CACO 2008, **19** : 155-161

ZHENG T, HOLFORD TR, MA Z, WARD BA, FLANNERY J, BOYLE P. Continuing increase in incidence of germ-cell testis cancer in young adults : experience from Connecticut, USA 1935-1992. *Cancer* 1996, **65** : 723-729

38

Mortalité et évolution

Le cancer du testicule touche principalement les hommes jeunes. Il s'agit d'un cancer de bon pronostic et le nombre de décès est faible : en 2004, en France métropolitaine[36], 74 décès observés, dont huit sur dix survenus avant 65 ans (tableau 38.I). Le taux standardisé de décès est de 0,3 pour 100 000 habitants (même valeur avant et après 65 ans).

Le nombre de décès a considérablement et régulièrement diminué dans le temps (tableau 38.II et figure 38.1). De 210 à 74 décès annuels pour l'ensemble de la population, de 1974 à 2004, avec une baisse de même ampleur avant et après 65 ans. On note cependant pour la période la plus récente (1994-2004), une régression plus marquée des effectifs annuels de décès pour les plus de 65 ans (–61 % *versus* –22 % pour les moins de 65 ans).

Les taux de décès ont eux aussi considérablement baissé dans le temps (figure 38.2). On note cependant pour la période la plus récente une stabilité des taux de décès avant 65 ans alors que la mortalité continue à fortement diminuer après 65 ans.

Tableau 38.I : Effectif et taux de décès par cancer du testicule selon l'âge entre 1974 et 2004 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]
Hommes						
1974	210	0,9	172	0,8	38	1,4
1984	183	0,8	130	0,6	53	1,9
1994	110	0,4	79	0,3	31	1,0
2004	74	0,3	62	0,3	12	0,3

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

36. Les données de mortalité française ont été fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm.

En raison de la faiblesse des effectifs de décès, l'analyse géographique ne peut être réalisée à une échelle fine. Au niveau régional, les disparités géographiques de mortalité par cancer du testicule sont cependant importantes (figure 38.3). La France apparaît coupée en deux avec les régions en surmortalité dans l'ouest. Les régions les plus touchées sont la Haute et la Basse-Normandie, suivies par la Picardie, la Bretagne, le Centre et l'Aquitaine. À l'opposé, les taux de décès les moins élevés s'observent en Auvergne, Bourgogne et Languedoc-Roussillon.

Tableau 38.II : Évolution des effectifs et des taux de décès par cancer du testicule selon l'âge entre 1974 et 2004 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)
Hommes						
1974-1984	−12,9	−11,1	−24,4	−25,0	39,5	35,7
1984-1994	−39,9	−50,0	−39,2	−50,0	−41,5	−47,4
1994-2004	−32,7	−25,0	−21,5	0,0	−61,3	−70,0
1974-2004	−64,8	−66,7	−64,0	−62,5	−68,4	−78,6

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

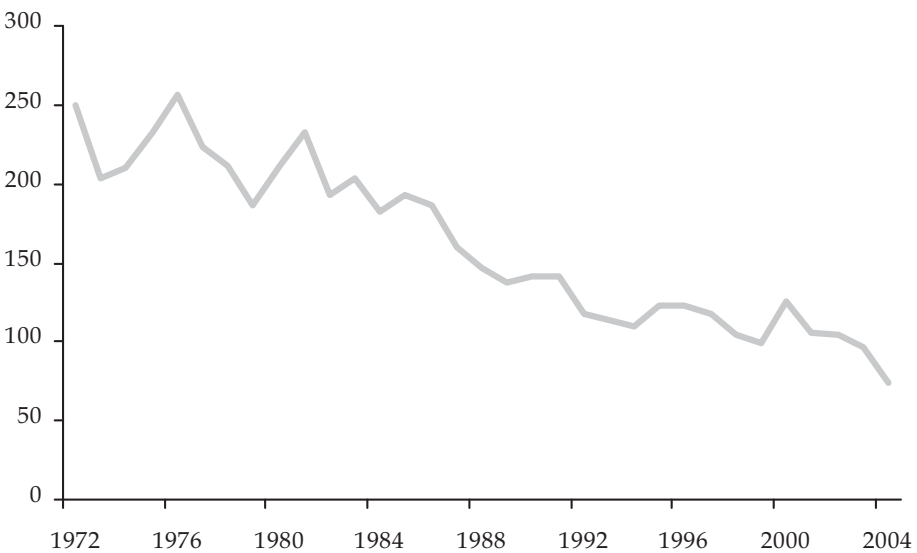


Figure 38.1 : Évolution des effectifs annuels de décès par cancer du testicule, tous âges, entre 1972 et 2004 en France (d'après CépiDc-Inserm)

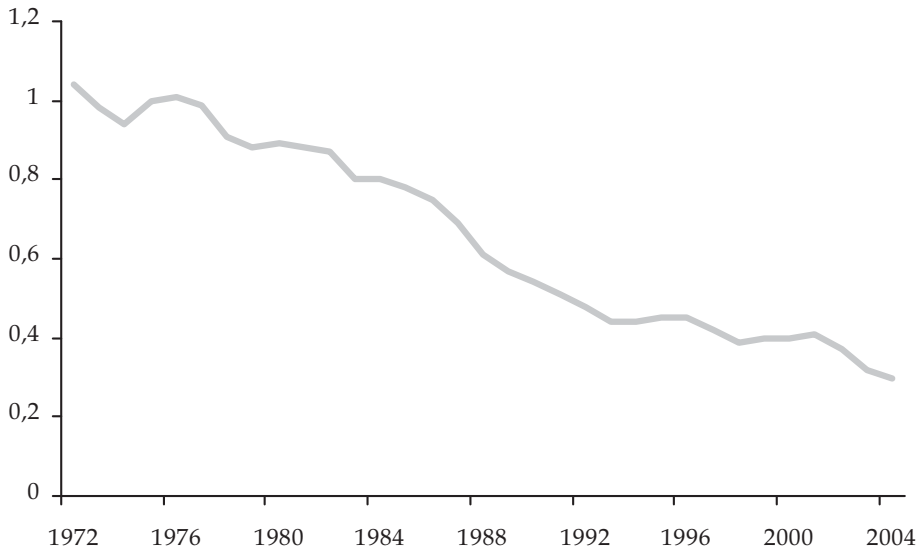


Figure 38.2 : Évolution des taux de décès standardisés par cancer du testicule, tous âges, entre 1972 et 2004 en France (d'après CépiDc-Inserm)

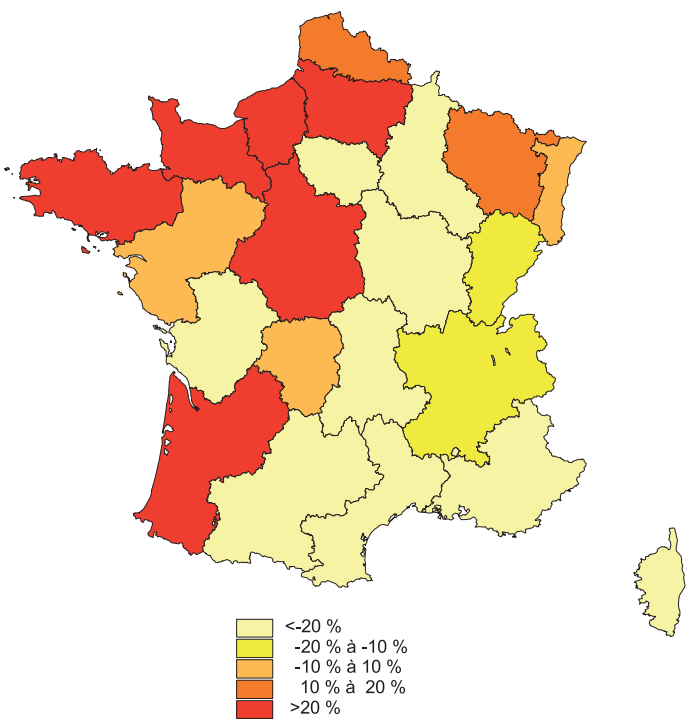


Figure 38.3 : Répartition géographique des taux de décès standardisés par cancer des testicules, tous âges, entre 2002 et 2004 en France (d'après CépiDc-Inserm)

39

Facteurs de risque débattus

L'augmentation de l'incidence du cancer du testicule, par son importance, la rapidité d'évolution des taux ou encore son ubiquité géographique (doublement des taux d'incidence au cours des 30 dernières années dans la quasi-totalité des pays industrialisés) a suscité de nombreux travaux visant à identifier les facteurs de risque susceptibles d'expliquer un tel phénomène (Bray et coll., 2006 ; Huyghe et coll., 2006).

En effet, dans un contexte d'altération récente des fonctions reproductrices masculines (baisse de la qualité spermatique, augmentation d'incidence de certaines malformations génitales masculines comme la cryptorchidie et l'hypospadias) l'hypothèse actuellement retenue est d'ordre environnemental : nos environnements, qu'ils soient personnels, domestiques ou professionnels, interagiraient fortement avec la régulation hormonale masculine et seraient capables d'initier des altérations graduelles de la sphère reproductrice masculine allant des malformations jusqu'au développement de tumeurs.

Cette hypothèse environnementale fait donc appel à des expositions à des produits ou composés, issus de certains environnements, et communément appelés « perturbateurs endocriniens » (composés capables d'interagir par leurs propriétés hormonales intrinsèques avec les séquences hormonales physiologiques régulant les fonctions reproductrices masculines). Par ailleurs, il est intéressant également de noter que les recherches actuelles s'orientent vers l'identification de diverses « fenêtres » clés d'exposition à ces perturbateurs endocriniens : la vie intra-utérine, la période pubertaire et la période de la vie active avec, à ce niveau, un rôle envisagé de facteurs environnementaux d'ordre professionnels.

Dans ce chapitre, nous analyserons les principaux travaux portant sur les facteurs de risque environnementaux et/ou professionnels du cancer du testicule.

Influence du milieu rural *versus* le milieu urbain : contexte d'exposition aux pesticides

Dans une étude assez ancienne (Mills et coll., 1984) de type cas-témoins (347 cas comparés à 346 témoins), une association significative a été mise

en évidence chez les personnes travaillant en milieu agricole au moment du diagnostic (OR = 4,18 ; IC 95 % [1,55-11,3]) ainsi que chez ceux travaillant dans les industries d'extraction du gaz et du pétrole (OR = 2,29 ; IC 95 % [1,03-5,11]). Si cette étude a le mérite d'avoir été une des premières à s'intéresser aux facteurs de risque professionnels du cancer du testicule, les résultats demeurent peu informatifs (pas de description précise du type réel de travail réalisé) et présentent un biais potentiel majeur, l'exposition considérée dans cette étude ayant été celle recueillie au moment du diagnostic du cancer du testicule sans préjuger de son ancienneté ou d'autres expositions antérieures (Mills et coll., 1984).

En 1996, une analyse de l'incidence de différents cancers (incluant le cancer du testicule et le cancer de la prostate) en fonction de la taille des lieux de résidence (regroupés en 5 classes selon la densité de population) a été menée, de 1989 à 1991, à partir du registre des cancers des Pays-Bas. Aucune différence n'est retrouvée pour l'incidence du cancer du testicule selon le niveau d'urbanisation. Dans cette même étude, il est intéressant de noter qu'une différence significative a été observée pour le cancer de la prostate, selon la taille des lieux de résidence (avec un effet dose selon la densité de population ; par exemple 2,19 ; IC 95 % [1,43-2,95], pour les zones les plus peuplées) (Schouten et coll., 1996).

Toujours aux Pays-Bas, cette approche de type écologique a été reprise, en 1999, dans une étude menée dans les 12 provinces sur l'incidence du cancer du testicule (taux ajusté sur l'âge) selon le degré d'urbanisation (période allant de 1989 à 1995). Aucune différence significative de l'incidence du cancer du testicule n'a été notée selon le degré d'urbanisation (rural-urbain) et ceci quel que soit le type histologique. Toutefois, le taux d'incidence du cancer du testicule était de 4,4 pour 100 000 hommes pour l'ensemble des Pays-Bas, avec un taux significativement plus élevé pour la province de Groningen, située dans le nord du pays, et à la limite de la signification pour l'autre province du nord, la Frise. Pour les auteurs, il est intéressant de noter que ces deux provinces rurales néerlandaises, Groningen et Frise, présentent des populations particulièrement stables (peu de flux migratoires) avec très vraisemblablement une fréquence élevée de transmission de gènes « anciens » qui pourraient être reliés au cancer du testicule et, ainsi, partiellement expliquer l'incidence plus élevée du cancer du testicule observée dans ces deux provinces par rapport à celle de la population générale des Pays-Bas (Sonneveld et coll., 1999).

En Norvège, une étude, de type cohorte, a été menée chez les fils d'agriculteurs présentant un cancer du testicule, à partir du registre norvégien du cancer et des recensements agricoles (1969-1989). Comparés à la population générale, on observe une augmentation d'incidence du cancer du testicule pour les fils d'agriculteurs et tout particulièrement chez ceux ayant résidé dans des entreprises agricoles et ayant utilisé de fortes quantités d'engrais (SIR = 2,44 ; IC 95 % [1,66-3,56] ; SIR = 4,21 ; IC 95 % [2,13-8,32] pour les

tumeurs non-séminomateuses). Même si cette étude comporte plusieurs limites (taux de couverture de seulement 75 % de la population agricole, évaluation des niveaux d'engrais utilisés faite par des mesures indirectes, identification d'une majorité des cas de cancer du testicule parmi les membres les plus âgés de la cohorte alors que les données du recensement portent sur les populations plus jeunes…), le nombre de cas identifiés, la qualité méthodologique et des données font de cette étude une base solide de réflexion sur l'interaction potentielle entre les expositions liées au conditions de travail en milieu agricole et le cancer du testicule (Kristensen et coll., 1996).

Toutefois, en 2000, la même équipe a analysé les cancers hormono-dépendants (dont le cancer du testicule) chez les populations agricoles de Norvège (définies à partir des données des recensements agricoles et faisant mention du type d'exploitation et de la période d'utilisation) nées entre 1925 et 1971. Aucune association n'a été retrouvée entre la profession d'agriculteur et le cancer du testicule (Kristensen et coll., 2000).

Aux États-Unis, une étude de grande ampleur, a permis de comparer le ratio d'incidence standardisée (SIR) du cancer du testicule chez 33 658 applicateurs de pesticides travaillant en Floride, par rapport à celui observé dans la population générale de Floride (période allant de 1975 à 1993 ; données de cancers obtenues à partir du registre de cancers de Floride) (Fleming et coll., 1999). Ce paramètre (SIR), ajusté sur l'âge, pour « tous types de cancers » était significativement moindre dans la population des 33 658 applicateurs de pesticides par rapport à la population générale de la Floride (SIR = 0,71 ; IC 95 % [0,67-0,76]). Toutefois, on note une majoration significative dans cette population d'applicateurs de pesticides pour le cancer du testicule (SIR = 2,48 ; IC 95 % [1,57-3,72]) et aussi pour le cancer de la prostate (SIR = 1,91 ; IC 95 % [1,72-2,13]), qu'il s'agisse d'applicateurs travaillant dans le domaine privé ou public. Pour le cancer du testicule (mais non pour le cancer de la prostate), on retrouve un effet dose avec une majoration du taux d'incidence standardisé avec le nombre d'années d'exposition.

Par sa méthodologie, le nombre de personnes recrutées et l'utilisation des registres de cancer et des recensements agricoles, cette étude constitue (comme celle effectuée en Norvège) certainement une base solide mettant en avant un rôle potentiel des pesticides sur la survenue du cancer du testicule. Toutefois, cette étude souffre également de plusieurs limites. D'une part, la caractérisation de la variable « exposition aux pesticides » est très globale ayant été faite via l'obtention d'une licence d'achat de pesticides ne permettant aucunement de s'assurer de l'utilisation effective des pesticides par le détenteur de la licence. D'autre part, cette licence concernait plus de 125 produits et aucune mesure individuelle n'ayant été réalisée, il est difficile d'extrapoler systématiquement la liaison entre les variables « détenteur d'une licence » et « exposition réelle aux pesticides ». Par ailleurs, certains

facteurs de confusion importants (usage du tabac par exemple) n'ont pas été collectés. Enfin, le nombre important d'individus perdus de vue concernant les premières années de la cohorte, l'absence de mesure de prise en compte de la possibilité d'expositions antérieures à la période considérée et la sélection probable opérée par le « *healthy worker effect* » limitent considérablement la validité générale de cette étude faisant état d'une relation entre « exposition aux pesticides » et incidence du cancer du testicule (Fleming et coll., 1999).

Exposition aux produits issus de l'industrie lourde et de l'industrie de transformation

Dans une étude de type cas-témoins (Knight et coll., 1996), 495 cas de cancer du testicule (283 séminomes et 212 non-séminomes, diagnostiqués entre 1987 et 1989 via le registre de cancer de l'Ontario) ont été comparés à 974 témoins (recrutés via une liste de personnes soumises à imposition) ; les professions ayant ensuite été codifiées selon le type d'entreprise. Pour les séminomes, seules les personnes travaillant dans le secteur « récréatif » et dans le « *management* » ont des *odds ratios* significatifs (2,15 ; IC 95 % [1,17-3,95] ; 1,66 ; IC 95 % [1,04-2,63]). Pour les non-séminomes, on note des *odds ratios* significatifs pour les mineurs (exposition au nickel, or et uranium) (OR = 12,39 ; IC 95 % [2,22-69,27]), les ouvriers travaillant dans l'industrie alimentaire (OR = 3,20 ; IC 95 % [1,39-7,35]) et les travailleurs de l'industrie électrique (OR = 3,15 ; IC 95 % [1,15-8,61]). On peut noter que dans cette étude, le nombre de cas et de témoins dans chacune de ces catégories demeure très faible (7 cas, 2 témoins pour les mineurs, 11 cas et 7 témoins pour les électriciens) et, que le regroupement des professions implique une multiplicité d'expositions professionnelles (Knight et coll., 1996).

Dans une étude menée à partir d'une cohorte historique de 10 059 métallurgistes suivis de 1964 à 1984 (enquête effectuée par voie postale), on note, pour cette population, une augmentation du ratio d'incidence standardisée pour le cancer du testicule (SIR = 5,53 ; IC 95 % [1,51-14,16]) comparée à la population générale, mais avec un nombre de cas recensés uniquement de 4 cas (Hansen et coll., 1996).

Dans une étude de type cas-témoins, 165 cas de cancer du testicule ont été comparés à 187 témoins ajustés sur l'âge, recrutés de 1971 à 1978 dans la région de Hanovre (Allemagne) (Rhomberg et coll., 1995). Les résultats font état d'un risque significativement plus élevé de séminomes et de tumeurs mixtes chez les ouvriers métallurgistes (définis comme des travailleurs qualifiés ayant été exposés au moins pendant trois années dans une usine de sidérurgie) comparés aux témoins (OR = 2,05 ; IC 95 % [1,17-3,58]). Il n'est pas observé d'augmentation du risque pour les non-séminomes. L'analyse

détaillée des divers types d'emploi effectués en milieu sidérurgique (mécanicien, fraiseur, fondeur…) n'objective aucune différence significative entre les cas et les témoins selon le type de poste de travail occupé. Par ailleurs, on note une fréquence de fumeurs significativement plus élevée parmi les cas, mais le faible nombre d'individus inclus dans l'échantillon n'a pas permis d'ajuster sur cette variable dans l'analyse. Les auteurs mettent en avant le rôle potentiel de l'exposition au zinc et au cadmium dans la survenue du cancer du testicule chez les ouvriers métallurgistes, sans toutefois apporter de précisions sur les niveaux d'exposition précis à ces deux produits dans le cadre de cette étude.

Une étude menée à partir du registre national de cancer de Suède, a analysé les ratios d'incidences standardisées (ajustés sur l'âge) pour le séminome et le non-séminomes selon le type de profession enregistrée lors du recensement de 1970 (analyse de type log-linéaire de Poisson) (Pollan et coll., 2001). Les taux globaux standardisés étaient de 2,57 cas pour 100 000 personnes-années pour les séminomes et de 1,90 cas pour 100 000 personnes-années pour les non-séminomes, avec des différences notables selon le type de profession. Concernant les séminomes, on note un excès de risque pour les professions suivantes : enseignants, journalistes et éditeurs, emplois administratifs, travailleurs dans les chemins de fers, typographes, ouvriers métallurgistes, coiffeurs. Pour les non-séminomes, une majoration du risque a été observée pour les managers, travailleurs de la construction, opérateurs de saisie. Il convient de noter dans cette étude le très faible nombre de cas de cancer du testicule collectés selon le type de profession (souvent inférieur à 5), la multiplicité des professions à risque ainsi que l'absence de caractérisation précise du type d'exposition rendant particulièrement difficile toute conclusion solide.

En 1991, une étude cas-témoins incluant 223 cas de cancer du testicule et 212 témoins indemnes de cette pathologie, s'est intéressée aux professions exercées par les parents dans l'année ayant précédé la naissance (Kardaun et coll., 1991). Les auteurs notent pour les tumeurs séminomateuses, un excès de risque chez les mères ayant travaillé dans le secteur de la santé (OR = 4,6 ; IC 95 % [1,1-19,1]) au cours de l'année ayant précédé la naissance. Outre le fait que la caractérisation du type de travail précis effectué par la mère soit absente, il convient de mentionner le faible nombre de personnes concernées (5 cas et 6 témoins) par cette exposition.

Exposition aux produits issus de l'industrie du papier

Une seule étude est disponible, fondée sur les données du registre suédois du cancer (pour les périodes 1971 à 1990) et les données des recensements nationaux de 1960 et de 1970 (incluant le type de profession) (Anderson et coll., 2003). Parmi les travailleurs employés dans l'industrie papetière en

1960 et en 1970, on note une augmentation du risque de cancer du testicule (ratio d'incidence standardisée égal à 7,4 ; IC 95 % [1,5-22]) chez les ouvriers chargés de la maintenance les plus exposés (par exemple nettoyage des cuves), tout particulièrement pour les séminomes (ratio d'incidence standardisée : 10,1 ; IC 95 % [2,1-29]). Toutefois, aucune relation significative n'a été observée pour les travailleurs directement impliqués dans le processus de transformation et de fabrication de la pâte à papier. Selon les auteurs, les ouvriers chargés de la maintenance dans l'industrie papetière seraient exposés à de très nombreux produits mais sans qu'il soit possible d'établir une liste exhaustive. Par ailleurs, une analyse complémentaire menée non pas uniquement chez les ouvriers papetiers mais chez l'ensemble des ouvriers suédois impliqués dans la « maintenance » n'a pas retrouvé d'augmentation significative du risque de cancer du testicule parmi ces derniers. Pour les auteurs, l'activité de maintenance ne constitueraient donc pas en soi un facteur de risque du cancer du testicule mais, dans le cadre spécifique de l'industrie papetière, la maintenance pourrait être reliée à des expositions spécifiques (non précisées toutefois) pouvant être considérées comme des facteurs de risque pour la survenue de cancer du testicule.

Exposition aux produits issus de l'industrie de la chimie

Concernant la relation entre agents chimiques et cancer du testicule, nous disposons d'une large étude menée via une cohorte historique de l'ensemble des Finnois « économiquement actifs », nés entre 1906 et 1945 et suivis de 1971 à 1995 (19,7 millions personnes années) (Guo et coll., 2005). Les données sur le cancer du testicule (n = 387) ont été collectées via le registre du cancer de Finlande. Le recensement de 1970 a été utilisé pour définir les différents types d'expositions chimiques via une matrice emploi-exposition (FINJEM). Les ratios d'incidences standardisées ont été calculés pour 393 professions ainsi que pour l'exposition cumulée à 43 agents chimiques (exposition cumulée obtenue à partir de la fréquence d'utilisation du produit, des doses utilisées et de la durée de l'exposition), ceci en utilisant comme référence la moyenne d'utilisation pour l'ensemble de la population. Des ratios d'incidences standardisés élevés pour les séminomes et les non-séminomes ont été observés pour les contrôleurs de trafic des chemins de fer (5,8 ; IC 95 % [1,6-14,7]), les programmateurs (4,3 ; IC 95 % [1,4-9,9]), les enseignants universitaires (4,1 ; IC 95 % [1,3-9,5]) et les ingénieurs électriciens (3,9 ; IC 95 % [1,1-10,1]). Un risque relatif significatif a également été noté (uniquement pour les séminomes) pour l'exposition cumulée aux produits suivants : insecticides au delà de 0,002 mg/m^3-années (3,26 ; IC 95 % [1,20-8,83]) (pas de relation significative avec les herbicides et les fongicides), poussières textiles (2,56 ; IC 95 % [1,14-5,78]), hydrocarbonés aliphatiques et alicycliques (> 50 ppm-années) (1,95 ; IC 95 % [1,03-3,71]). Il s'agit, à ce

jour, de la plus importante étude sur les relations entre expositions environnementales à des produits chimiques et le cancer du testicule. Toutefois, la multiplicité probable de certaines expositions (insecticides *versus* herbicides et fongicides en milieu agricole), la pluralité des produits considérés comme des « hydrocarbonés », ou encore l'identification comme « à risque élevé » de certaines catégories socioprofessionnelles à priori peu enclines à être exposées à des produits délétères pour la fonction reproductrice masculines (enseignants universitaires) n'autorisent pas de réelles conclusions sur l'implication directe de certains produits, voire familles de produits, sur la survenue du cancer du testicule.

Dans une étude complémentaire menée à partir de cette cohorte, les mêmes auteurs ont analysé les conséquences de l'exposition aux vapeurs de diesel et d'essence sans toutefois mettre en évidence de relation significative avec le cancer du testicule (Guo et coll., 2004).

Concernant les PVC (Polyvinyl Chloride), une première étude de type cas-témoins, menée en 1997, avait montré une multiplication par 6,6 (IC 95 % [1,4-32]) du risque de cancer de testicule (essentiellement les séminomes) chez les personnes exposées aux PVC (Hardell et coll., 1997). Toutefois, pour le Circ (Centre international de recherche sur le cancer), le chlorhydrate de vinyle, qui est un monomère du PVC, n'est pas considéré comme un facteur de risque de cancer du testicule. Deux études de cohortes menées chez des hommes exposés au chlorhydrate de vinyle n'ont pas noté d'augmentation du risque de cancer du testicule (Hagmar et coll., 1990 ; Langard et coll., 2000). Par ailleurs, dans une étude cas-témoins (n = 3 745 cas) menée au Danemark, aucune association n'a été retrouvée entre les personnes exposées au chlorhydrate de vinyle et le cancer du testicule (Hansen et coll., 1999).

En 2004, l'équipe de Hardell et coll. a mené une nouvelle étude cas-témoins (981 cas de cancer du testicule collectés via le registre suédois du cancer, comparés à 981 témoins randomisés à partir des données du registre de population suédois et ajustés sur l'âge) avec une mesure de l'exposition via un questionnaire et un entretien téléphonique (matrice emploi-exposition) ; exposition validée dans un second temps par un technicien hygiéniste (Hardell et coll., 2004a). Les auteurs rapportent un *odds ratio* de 1,35 (IC 95 % [1,06-1,71]) pour l'exposition aux plastiques de type PVC. Toutefois, les auteurs trouvent une relation dose-effet inverse de celle attendue, avec les plus hautes valeurs des *odds ratios* correspondant aux valeurs les plus basses de l'exposition aux PVC. Finalement, les auteurs concluent à une erreur probable d'interprétation dans leur première étude menée en 1997 (cluster de cas de cancers du testicule) et à une absence de relation entre l'exposition aux PVC et le risque de survenue du cancer du testicule.

Concernant les PCB (poly chloro bi-phénols), Hardell et coll. ont montré que la concentration de PCB, de pp'-dichloro diphenyl-dichloroethylène (pp'-DDE), d'hexacholobenzène (HCB) et de chlordanes étaient plus élevés

chez les patients présentant un cancer du testicule par rapport à une population témoin (Hardell et coll., 2003). En 2004 puis 2006, les mêmes auteurs ont analysé les prélèvements de sang des mères des cas et des témoins pour ces mêmes produits (Hardell et coll., 2004b et 2006). Chez les mères des cas, on retrouve une augmentation significativement plus importante des concentrations pour les produits suivants : PCB (OR = 3,8 ; IC 95 % [1,4-10]), HCB (OR = 4,4 ; IC 95 % [1,7-12]), éthers diphényl poly bromés (OR = 2,5 ; IC 95 % [1,02-6,0]) et non significatif pour les chlordanes et les pp'-DDE. Une analyse plus détaillée des types de PCB selon leurs activités (œstrogénique, *dioxine like*) montre des *odds ratios* significatifs pour ces différents types de PCB. En conclusion, les auteurs mettent en avant le rôle potentiel de l'exposition aux PCB, en particulier des expositions de la mère au cours de la période *in utero* de l'enfant.

Dans une revue récente de la littérature sur le cadmium, classé comme produit cancérogène depuis 1993, il semble que l'exposition professionnelle au cadmium puisse être considérée comme un facteur de risque du cancer de la langue et du cancer du poumon, de manière moins évidente pour le cancer de la prostate mais sans relation avec le cancer du testicule (Waalkes, 2000).

Expositions liées à des contextes professionnels particuliers

À partir d'une cohorte historique réalisée chez l'ensemble des pompiers salariés de Nouvelle-Zélande entre 1977 et 1995, le ratio d'incidence standardisée était de 3,0 (IC 95 % [1,3-5,90]) pour le cancer du testicule (8 cas observés) (Bates et coll., 2001). Une étude précédente menée sur une seule région néo-zélandaise avait également montré une augmentation du risque de cancer du testicule chez les pompiers de cette région (RR = 8,2 ; IC 95 % [2,2-21,0]) (Bates et Lane, 1995). Toutefois, plusieurs autres auteurs n'ont pas retrouvé cette association dans de nombreux autres pays (Guidotti, 1995 ; Golden et coll., 1995). Par ailleurs, aucune hypothèse environnementale spécifique n'est évoquée pour expliquer quelles expositions liées au métier de pompier pourraient expliquer cette relation.

Une étude menée chez le personnel de la *Royal Air Force* a montré un risque plus élevé de cancer du testicule (RR = 3,27 ; IC 95 % [2,43-4,31]) chez ces personnels par rapport à la population générale avec, pour les auteurs, l'hypothèse d'expositions répétées à des composés hydrocarbonés et des solvants (Foley et coll., 1995).

Dans une étude cas-témoins (110 cas de cancer du testicule diagnostiqués chez des hommes servant dans la *Royal Navy* comparés à 440 témoins) on retrouve un *odds ratio* significatif pour les personnels utilisés dans les forces armées d'interventions rapides (OR = 1,90 ; IC 95 % [1,04-3,48]), les ingé-

 nieurs de l'aéronavale (OR = 2,32 ; IC 95 % [1,20-4,48]) et les personnels

d'affrètement manuels des avions (OR = 7,31 ; IC 95 % [1,81-29,53]). Pour les auteurs, l'hypothèse serait une l'exposition répétée aux éthers de glycol très largement utilisés dans les combustibles des avions (Ryder et coll., 1997).

À partir d'une cohorte incluant 22 197 officiers employés dans 83 départements de police de l'Ontario (avec l'utilisation du registre de cancer de l'Ontario), il a été noté un ratio d'incidence standardisée de 0,90 (IC 95 % [0,83-0,98]) pour toute tumeur confondue et de 1,3 (IC 95 % [0,9-1,8]) pour le cancer du testicule (n = 23). Les auteurs évoquent la possibilité d'un rôle des émissions radars mais aucune donnée spécifique sur ce type d'exposition n'est fournie dans cette étude (Finkelstein, 1998).

Enfin, notons une étude qui a concerné les 8 750 hommes impliqués dans les missions des Nations-Unies dans les Balkans entre 1989 et 1999, avec une légère augmentation du nombre de cas observés de cancer du testicule (n = 8) comparés au nombre attendus (4,6) avec un ratio standardisé d'incidence de 2,2 ; IC 95 % [0,8-4,9] (Gustavsson et coll., 2004).

Exposition à des champs magnétiques

Une première étude de type cas-témoins a consisté à comparer 144 hommes présentant un cancer du testicule (diagnostiqués de 1985 à 1987) et collectés via le registre suédois du cancer (133 séminomes et 81 non-séminomes) à 1 121 témoins (randomisation faite à partir du recensement de 1980 ; témoins vivants, ajustés sur l'âge) (Stenlund et Floderus, 1997). La mesure de l'exposition a été réalisée via une matrice emploi-exposition avec des mesures portant sur les champs électromagnétiques de basse fréquence (< 0,15 μT comme valeur de référence). Les résultats montrent pour les hommes âgés de moins de 40 ans (non significatif pour ceux âgés de plus de 40 ans) un *odds ratio* (ajusté sur l'âge, le niveau d'éducation et le niveau d'exposition aux solvants) de 1,9 (IC 95 % [0,8-4,4]), valeur essentiellement due aux non-séminomes 8,1 (IC 95 % [1,7-39,4]) (non significatif pour les séminomes). Les auteurs évoquent la possibilité d'une action des champs électromagnétiques de basse fréquence sur le système mélatonine-prolactine avec de possibles répercussions sur la balance œstrogénique et androgénique. Toutefois, la mesure des champs électromagnétiques de basse fréquence reste très imprécise dans cette étude. En effet, l'intensité des champs électromagnétiques de basse fréquence est très liée à la distance entre l'individu et la source et aussi extrêmement dépendante des caractéristiques de la source elle-même, variables qui n'ont pas été prises en compte dans cette étude.

En 2002, une nouvelle étude menée en Allemagne a consisté à comparer 269 cas de cancer du testicule (diagnostiqués de 1995 à 1997) à 797 témoins, ajustés sur l'âge et le lieu de résidence (Baumgardt-Elms et coll.,

2002). L'exposition aux champs électromagnétiques a été évaluée via la passation d'un questionnaire reprenant l'histoire professionnelle de chaque individu et catégorisée en 5 classes (création d'un modèle d'ajustement de la mesure d'exposition tenant compte de la durée de l'exposition et aussi de la distance de l'individu par rapport à la source d'émission des champs électromagnétiques). Aucune augmentation significative du risque de cancer du testicule n'a été observée pour les personnes ayant mentionné une proximité immédiate à des champs électromagnétiques tels que : radars (OR = 1,0 ; IC 95 % [0,60-1,75]), radiofréquences (OR = 0,9 ; IC 95 % [0,60-1,24]), matériel électrique (OR = 1,0 ; IC 95 % [0,72-1,33]), lignes à haute tension (OR = 0,7 ; IC 95 % [0,38-1,18]), écrans divers ou complexes électriques (OR = 0,9 ; IC 95 % [0,67-1,21]). Cette étude, beaucoup plus complète que la précédente et qui comporte une typologie précise des professions ayant amené à des expositions aux divers types de champs électromagnétiques ainsi qu'une modélisation des doses reçues, ne mets pas en évidence d'augmentation significative du risque de cancer du testicule chez les personnes ayant été exposées à des champs électromagnétiques.

Interactions gènes-environnement

Les polymorphismes décrits pour être associés au cancer du testicule concernent essentiellement des gènes codant pour des facteurs impliqués dans le maintien de l'intégrité du génome. Il s'agit du gène *PARP-1* codant pour une poly(ADP-ribose) polymérase impliquée dans la réparation de l'ADN, l'apoptose et la différenciation cellulaire. Deux SNPs au niveau de ce gène ont été retrouvés dans des tumeurs germinales testiculaires (TGT) (Shiokawa et coll., 2005). De même, une association entre polymorphisme du gène *XRCC1* (Arg399Gln), codant pour un facteur impliqué dans la réparation des cassures simples brins de l'ADN, et les TGT a été rapportée (Tsuchiya et coll., 2006). Les individus avec au moins un allèle Arg ont un risque augmenté de TGT par rapport à ceux présentant le génotype Arg/Arg (OR = 1,775 ; IC 95 % [1,045-3,016] ; p = 0,034). De plus, le risque associé avec l'allèle Gln par rapport au génotype Arg/Arg est plus prononcé chez les patients présentant un séminome pur (OR = 2,242 ; IC 95 % [1,149-4,374] ; p = 0,018) ou des métastases (OR = 2,481 ; IC 95 % [1,267-4,862] ; p = 0,008). La présence du résidu Gln399 est associée à une diminution des capacités de *XRCC1* à réparer l'ADN (Lei et coll., 2002).

Parmi les lésions de l'ADN dont la réparation implique *XRCC1*, figurent les dommages dûs à l'arsenic. L'exposition à l'arsenic a été associée à un risque accru de cancer de la prostate, mais pas du cancer du testicule. Toutefois, il n'existe pas encore d'études associant le polymorphisme Gln399 au niveau de *XRCC1*, l'exposition à l'arsenic et un risque plus important de cancer de la prostate.

En conclusion, alors que de nombreux travaux confirment une nette et récente augmentation de l'incidence du cancer du testicule dans les pays industrialisés, l'analyse de la littérature sur les facteurs de risque environnementaux et/ou professionnels du cancer du testicule ne permet pas de dégager d'hypothèses fortes et cohérentes dans ce domaine. On retiendra toutefois une relation potentielle entre « exposition aux pesticides » et cancer du testicule, hypothèse qui demande cependant à être validée par d'autres études incluant de bien meilleures caractérisations des types et modalités d'expositions aux différents pesticides. Quant aux expositions professionnelles liées au monde industriel (métallurgie, fonderie, chimie…) et susceptibles de jouer un rôle dans la survenue du cancer du testicule, les résultats, soit trop discordants, soit portant sur de très faibles effectifs, ne permettent aucunement, à ce jour, de conclure à un effet majeur. À cet égard, une étude cas-témoins hospitalière très récente (Walschaerts et coll., 2007), portant sur la comparaison de 229 cas et de 800 témoins, a analysé les facteurs de risque environnementaux, professionnels ainsi que les antécédents personnels et familiaux du cancer du testicule. Pris isolément (analyse univariée) certaines expositions environnementales (activités régulières de jardinage avec utilisation de pesticides) ou professionnelles (métallurgie, chimie) sont positivement associées au cancer du testicule (avec des *odds ratio* entre 1,6 et 2,8) mais lorsque ces mêmes facteurs environnementaux, et/ou professionnels sont analysés avec les antécédents personnels et familiaux (antécédent de cryptorchidie, de cancer personnel et/ou dans la famille), aucun ne ressort significatif, attestant par là même, de la très faible voire de l'absence d'implication des facteurs environnementaux et/ou professionnels (chez l'homme à l'âge adulte) sur la survenue du cancer du testicule. Par ailleurs, il n'existe pas actuellement de données démontrant un lien entre des polymorphismes génétiques, l'exposition à un facteur environnemental et un risque augmenté du cancer du testicule.

Bibliographie

ANDERSON E, NILSSON R, TOREN K. Testicular cancer among Swedish pulp and paper workers. *Am J Ind Med* 2003, **43** : 642-646

BATES M, LANE L. Testicular cancer in fire fighters : a cluster investigation. *NZ Med J* 1995, **108** : 334-337

BATES MN, FAWCETT J, GARRETT N, ARNOLD R, PEARCE N, WOODWARD A. Is testicular cancer an occupational disease of the fighters? *Am J Ind Med* 2001, **40** : 263-270

BAUMGARDT-ELMS C, AHRENS W, BROMEN K, BOIKAT U, STANG A, et coll. Testicular cancer and electromagnetic fields (EMF) in the workplace : results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Causes and Control* 2002, **13** : 895-902

BRAY F, RICHIARDI L, EKBOM A, PUKKALA E, CUNINKOVA M, MOLLER H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries : continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006, **118** : 3099-3111

FINKELSTEIN M. Cancer incidence among Ontario police officers. *Am J Ind Med* 1998, **34** : 157-162

FLEMING L, BEAN J, RUDOLPH M, HAMILTON K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med* 1999, **41** : 279-288

FOLEY S, MIDDLETON S, STITSON D, MAHONEY M. The incidence of testicular cancer in Royal Air Force personnel. *Br J Urol* 1995, **76** : 495-496

GOLDEN AL, MARKOWITZ SB, LANDRIGAN PJ. The risk of cancer in firefighters. *Occupational Medicine : State of the Art Reviews* 1995, **10** : 803-820

GUIDOTTI TL. Occupational mortality among firefighters : assessing the association. *Am J Ind Med* 1995, **37** : 1348-1356

GUO J, KAUPPINEN T, KYYRONEN P, HEIKKILA P, LINDBOHM M-L, PUKKALA E. Risk of esophageal, ovarian, testicular, kidney and bladder cancers and leukemia among Finnish workers exposed to diesel or gasoline engine exhaust. *Int J Cancer* 2004, **111** : 296-292

GUO J, PUKKALA E, KYYRONEN P, LINDBOHM M-L, HEIKKILA P, KAUPPINEN T. Testicular cancer, occupation and exposure to chemical agents among Finnish men in 1971-1995. *Cancer Causes and Control* 2005, **16** : 97-103

GUSTAVSSON P, TALBACK M, LUNDIN A, LAGERCRANTZ B, GYLLESTAD P-E, FORNELL L. Incidence of cancer among Swedish military and civil personnel involved in UN missions in the Balkans. 1989-99. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 171-173

HAGMAR L, AKESSON B, NIELSEN J, ANDERSSON C, LINDEN K, ATTWELL R, MOLLER T. Mortality and cancer morbidity in workers exposed to low levels of vinyl chloride monomer at a polyvinyl chloride processing plant. *Am J Ind Med* 1990, **17** : 553-565

HANSEN KS, LAURITSEN JM, SKYTTHE A. Cancer incidence among mild steel and stainless steel welders and other metal workers. *Am J Ind Medicine* 1996, **30** : 373-382

HARDELL L, OHLSON C-G, FREDRIKSON M. Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor for testicular cancer evaluated in a case-control study. *Int J Cancer* 1997, **73** : 828-830

HARDELL L, VAN BAVEL B, LINDSROM G, CARLBERG M, DREIFALDT AC, WIJKSTROM H, et coll. Increase concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environmental Health Perspectives* 2003, **111** : 930-934

HARDELL L, MALMQUIST N, OHLSON C-G, WESTBERG H, ERIKSSON M. Testicular cancer and occupational exposure to polyvinyl chloride plastics : a case-control study. *Int J Cancer* 2004a, **109** : 425-429

HARDELL L, VAN BAVEL B, LINDSROM G, CARLBERG M, ERIKSSON M, et coll. Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood and the risk for testicular cancer. *Int J Andrology* 2004b, **27** : 282-290

HARDELL L, VAN BAVEL B, LINDSROM G, CARLBERG M. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Andrology* 2006, **29** : 228-234

HUYGHE E, PLANTE P, THONNEAU P. Testicular cancer variations in time and space in Europe. *European Urology* 2006, **30** : 621-628

KARDAUN JWPF, HAYES RB, POTTERN LM, BROWN LM, HOOVER RN. Testicular cancer in young men and parental occupational exposure. *Am J Ind Med* 1991, **20** : 219-227

KNIGHT JA, MARRETT LD, WEIR HK. Occupation and risk of germ cell testicular cancer by histologic type in Ontario. *J Occup Environ Med* 1996 **38** : 884-890

KRISTENSEN P, ANDERSEN A, IRGENS LM, BYE AS, VAGSTAD N. Testicular cancer and parental use of fertilizers in agriculture. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1996, **5** : 3-9

KRISTENSEN P, ANDERSEN A, IRGENS LM. Hormone-dependent cancer and adverse reproductive outcomes in farmers' – Effect of climatic conditions favoring fungal growth in grain. *Scand J Work Environ Health* 2000, **26** : 331-337

LANGARD S, ROSENBERG J, ANDERSEN A, HELDAAS SS. Incidence of cancer among workers exposed to vinyl chloride in polyvinyl chloride manufacture. *Occup Environ Med* 2000, **57** : 65-68

LEI YC, HWANG SJ, CHANG CC, KUO HW, LUO JC, et coll. Effects on sister chromatid exchange frequency of polymorphisms in DNA repair gene XRCC1 in smokers. *Mutat Res* 2002, **519** : 93-101

MILLS PK, NEWELL GR, JOHNSON DE. Testicular cancer associated with employment in agriculture and oil and natural gas extraction. *The Lancet* 1984, **28** : 207-210

POLLAN M, GUSTAVSSON P, ISABEL M. Incidence of testicular cancer and occupation among Swedish men gainfully employed in 1970. *Ann Epidemiol* 2001, **11** : 554-562

RHOMBERG W, SCHMOLL HJ, SCHNEIDER B. High frequency of metalworkers among patients with seminomatous tumors of the testis : a case-control study. *American Journal of Industrial Medicine* 1995, **28** : 79-87

RYDER SJ, CRAWFORD PI, PEHTBRIDGE RJ. Is testicular cancer an occupational disease? A case-control study of Royal Naval personnel. *J R Nav Med Serv* 1997, **93** : 130-146

SCHOUTEN LJ, MEIJER H, HUVENEERS JAM, KIEMENEY LALM. Urban-rural differences in cancer incidence in the Netherlands, 1989-1991. *International Journal of Epidemiology* 1996, **25** : 729-736

SHIOKAWA M, MASUTANI M, FUJIHARA H, UEKI K, NISHIKAWA R, et coll. Genetic alteration of poly(ADP-ribose) polymerase-1 in human germ cell tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2005, **35** : 97-102

SONNEVELD DJA, SCHAAPVELD M, SLEIJFER DTH, TE MEERMAN GJ, VAN DER GRAAF WTA, et coll. Geographic clustering of testicular cancer incidence in the northern part of the Netherlands. *British Journal of Cancer* 1999, **81** : 1262-1267

STENLUND C, FLODERUS B. Occupational exposure to magnetic fields in relation to male breast cancer and testicular cancer : a Swedish case-control study. *Cancer Causes and Control* 1997, **8** : 184-191

TSUCHIYA N, MISHINA M, NARITA S, KUMAZAWA T, INOUE T, et coll. Association of XRCC1 gene polymorphisms with the susceptibility and chromosomal aberration of testicular germ cell tumors. *Int J Oncol* 2006, **28** : 1217-1223

WAALKES M. Cadmium carcinogenesis in review. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2000, **79** : 241-244

WALSCHAERTS M, MULLER A, AUGER J, BUJAN L, GUERIN JF, et coll. Environmental, occupational and familial risk for testicular cancer : a hospital-based case-control study. *Int J Andrology* 2007, **30** : 222-229

Principaux constats et propositions

Bien que relativement rare (1 à 2 % des cancers chez l'homme), le cancer du testicule est le cancer le plus fréquent chez les hommes de 15 à 35 ans. Il s'agit de la tumeur solide présentant les meilleurs résultats de survie.

La plupart des cancers du testicule ont pour origine les cellules germinales. Les tumeurs séminomateuses représentent 30 à 40 % des tumeurs germinales du testicule. Les tumeurs non séminomateuses représentent 60 à 70 % des tumeurs germinales du testicule. Il existe de nombreuses formes de tumeurs non germinales. Les deux principales sont le lymphome testiculaire et la tumeur à cellules de Leydig.

Incidence en augmentation

L'incidence est en augmentation depuis plus de 50 ans dans la plupart des pays industrialisés. L'Australie, l'Amérique du Nord et surtout l'Europe présentent les taux les plus élevés, généralement supérieurs à 4/100 000, standardisés sur la population mondiale. Elle varie aussi en fonction de l'origine ethnique des populations. On observe les taux les plus élevés dans les populations blanches.

En France, en 2000, le taux d'incidence pour l'ensemble des cancers du testicule était de 4,82 pour 100 000, correspondant à environ 1 500 nouveaux cas diagnostiqués. L'incidence des séminomes est estimée à 2,46 pour 100 000 et celle des non séminomes à 1,95 pour 100 000. Les taux d'incidence observés dans les registres français sont très différents d'un département à l'autre. Il existe cependant, une faible variation temporelle dans les tendances. Cet « effet de cohorte de naissance » souligne un effet générationnel, c'est-à-dire un changement temporel dans les expositions. Étant donné que le pic d'incidence du cancer du testicule survient entre les 20-35 ans, il est alors raisonnable de supposer que ces changements se sont produits au cours de deux fenêtres d'expositions clés : *in utero* et durant la puberté.

Le nombre de décès a considérablement et régulièrement diminué dans le temps. Actuellement la mortalité par cancer du testicule est très faible : le taux standardisé sur la population mondiale est de 0,25 pour 100 000 habitants.

Des facteurs de risque suspectés mais non confirmés

Dans une première étude de type cas-témoins, une association significative a été mise en évidence chez les personnes travaillant en milieu agricole au moment du diagnostic ainsi que chez ceux travaillant dans les industries d'extraction du gaz et du pétrole. Cependant, il n'y avait pas de description précise du type réel de travail réalisé et l'exposition considérée était celle recueillie au moment du diagnostic sans préjuger de son ancienneté ou d'autres expositions antérieures.

En Norvège, une étude, de type cohorte, a permis d'observer une augmentation d'incidence du cancer du testicule pour les fils d'agriculteurs et tout particulièrement chez ceux ayant résidé dans des entreprises agricoles et ayant utilisé de fortes quantités d'engrais. Aux États-Unis, une étude de grande ampleur a permis de comparer le ratio d'incidence standardisée du cancer du testicule chez plus de 30 000 applicateurs de pesticides travaillant en Floride par rapport à la population générale. Cette étude révèle un effet dose avec une majoration du taux d'incidence standardisé avec le nombre d'années d'exposition. Ces études constituent une base solide mettant en avant un rôle potentiel des pesticides sur la survenue du cancer du testicule. Cependant, ces études souffrent de plusieurs limites concernant la caractérisation de la variable « exposition aux pesticides ».

Des études de cohorte ou de cas-témoin se sont intéressées aux expositions aux produits issus de l'industrie lourde et de l'industrie de transformation. Mais, le faible nombre de cas limite les interprétations des résultats. De plus, il y a souvent multiplicité d'exposition. Des auteurs mettent en avant le rôle potentiel de l'exposition au zinc et au cadmium dans la survenue du cancer du testicule chez les ouvriers métallurgistes, sans toutefois apporter de précisions sur les niveaux d'exposition précis à ces deux produits. On ne peut conclure à un effet majeur des expositions professionnelles liées au monde industriel (métallurgie, fonderie, chimie…).

Une étude cas-témoins s'est intéressée aux professions exercées par les parents dans l'année ayant précédé la naissance. Les auteurs notent pour les tumeurs séminomateuses, un excès de risque chez les mères ayant travaillé dans le secteur de la santé au cours de l'année ayant précédé la naissance. Outre le fait que la caractérisation du type de travail précis effectué par la mère soit absente, il convient de mentionner le faible nombre de personnes concernées.

Des contextes professionnels particuliers ont été étudiés : pompiers salariés de Nouvelle-Zélande ; personnel de la *Royal Air Force ;* personnel de la *Royal Navy ;* départements de police de l'Ontario ; personnes envoyées en missions par les Nations-Unies dans les Balkans entre 1989 et 1999. On retrouve parfois des *odds ratio* significatifs pour certains segments des populations concernées.

Recommandations

La problématique du cancer du testicule, à l'instar des autres pathologies de la sphère reproductrice masculine, a beaucoup évolué au cours des dernières décennies, baisse notable de la mortalité mais, en parallèle, augmentation importante de son incidence avec l'émergence d'hypothèses d'ordre environnemental susceptibles d'expliquer la survenue croissante du nombre de nouveaux cas de ce cancer.

Les nombreuses études réalisées en milieu professionnel n'ont pas permis, à ce jour, d'identifier des facteurs de risque patents ; dans ce contexte, l'exposition aux pesticides restant toutefois une voie de recherche privilégiée, devant amener à promouvoir des recherches spécifiques, ciblées sur des populations pouvant être considérées comme plus « à risque » (arboriculteurs, serristes) avec une meilleure caractérisation des types et modalités d'expositions aux pesticides.

Cependant, l'analyse de la littérature montre que les divers facteurs d'expositions professionnelles, même s'ils peuvent jouer un rôle dans la survenue du cancer du testicule, ne peuvent aucunement expliquer l'augmentation récente et majeure de l'incidence. Si plusieurs hypothèses peuvent être évoquées (modifications de l'alimentation, du mode de vie…), le seul élément tangible et bien documenté à notre disposition reste la relation forte qui existe entre « cryptorchidie » et « cancer du testicule ».

De nombreuses études internationales montrent que cette pathologie malformative est en nette et récente augmentation suivant en cela une courbe d'incidence assez parallèle à celle du cancer du testicule. La cryptorchidie, avec un taux d'incidence actuellement estimée entre 2 et 5 % des naissances, pourrait contribuer à expliquer une partie des nouveaux cas de cancer du testicule.

Cette hypothèse étiopathogénique amène à concevoir des études plus « en amont » sur le suivi de l'incidence de la cryptorchidie et aussi sur l'identification des facteurs de risque de survenue de cette pathologie malformative. La cryptorchidie est un modèle intéressant dans la mesure où la survenue de l'événement « présence d'une cryptorchidie à la naissance » est très vraisemblablement liée à une modification/perturbation dans la mise en place des divers éléments constitutifs de l'appareil reproductif masculin.

De plus, dans un contexte d'inter-relations probables entre environnements (personnel, domestique ou professionnel) et déroulement de la grossesse, l'identification et la mesure des diverses expositions per-gravidiques (survenues au cours des 9 mois de gestation) pourraient/devraient constituer un champ de recherche pour la cryptorchidie et le cancer du testicule.

La constitution d'une cohorte de femmes enceintes représente l'option méthodologique la plus appropriée (impliquant la constitution d'une

sérothèque avec un volet génétique indispensable) et la seule pouvant permettre de répondre de manière adéquate à une meilleure compréhension de la cryptorchidie et du cancer du testicule. Ce type d'approche multidisciplinaire (associant épidémiologiste, clinicien, biologiste) est déjà en cours de réalisation aux États-Unis. Il faudrait que les institutions françaises/européennes concernées puissent doter les équipes de recherche de moyens leur permettant de mener des études dans ce domaine en émergence.

Le cancer du testicule, premier cancer de l'homme jeune avec des conséquences majeures en termes de morbidité (infertilité, impact psychologique), constitue un problème émergent de santé publique et un axe de recherche majeur en santé de la reproduction.

Il est important de poursuivre les recherches sur le lien entre les expositions à des facteurs environnementaux et le syndrome de dysgénésie testiculaire. Les actions des perturbateurs endocriniens pourraient intervenir durant la période critique du développement fœtal et être favorisées par un terrain génétique particulier.

IX

Cancer de la prostate

40

Classification histologique et pathologie moléculaire

Le cancer de la prostate touche l'homme de plus de 50 ans. C'est le premier cancer urologique et également en incidence le premier cancer chez l'homme dans les pays développés devant le cancer du poumon. Selon les estimations Globocan 2002[37], l'incidence au niveau mondial est estimée à 25,3/100 000 mais elle est extrêmement variable d'un pays à l'autre, d'un facteur 1 à 100.

Classification histologique

Il s'agit presque toujours d'un adénocarcinome (figure 40.1) développé aux dépens des acini (adénocarcinome prostatique ou PAC : *Prostatic Acinar Carcinoma*). Les autres formes sont rares, de l'ordre de 3 % (Mostofi et coll., 1993).

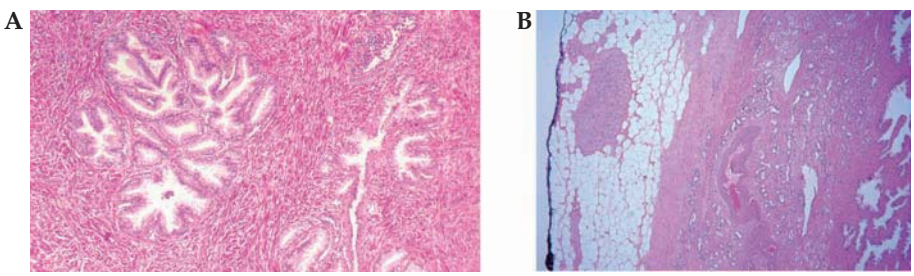


Figure 40.1 : (A) Prostate normale – histologie ; (B) Cancer de la prostate – cellules petites, irrégulières, infiltration du stroma

37. Globocan est la base de données du Circ consultable sur http://www-dep.iarc.fr

Adénocarcinome classique

L'analyse histologique est basée sur 3 critères (McNeal, 1992) :
• l'anaplasie ou atypie nucléaire : les noyaux sont en général plus volumineux que ceux des cellules normales ou bénignes. La présence d'un grand nucléole reste le critère de malignité. Les mitoses sont le plus souvent rares, sauf dans les formes de très haut grade ;
• l'invasion du stroma (avec disparition des cellules basales des acini), et/ou l'invasion des filets nerveux au voisinage des acini. Deux paramètres vont intervenir : le siège tumoral et le volume tumoral. L'adénocarcinome de la prostate se développe plus facilement dans la zone périphérique de la prostate où le stroma est moins dense (au contraire de la zone transitionnelle ou antérieure), et où la capsule est fragilisée par la traversée des pédicules vasculo-nerveux à la base et l'apex de la prostate ;
• l'architecture : la disposition radiale autour de l'urètre disparaît dans l'adénocarcinome de la prostate, et des remaniements architecturaux permettent de différencier les adénocarcinomes à petits acini, les adénocarcinomes à grands acini, les adénocarcinomes cribriformes et les adénocarcinomes solides ou trabéculaires.

L'histopronostic est actuellement fixé par le score de Gleason, proposé dès 1966 et validé près de 20 ans plus tard (Gleason, 1992 ; Mostofi et coll., 1993 ; Polascik et coll., 1998). Il est fondé sur le grade de Gleason, défini par 5 grades de malignité : grades I et II, carcinome bien différencié ; grade III, carcinome moyennement différencié ; grade IV, carcinome peu différencié ; grade V, carcinome très peu différencié (figure 40.2).

Pour tenir compte de l'hétérogénéité de l'adénocarcinome prostatique, Gleason considère les 2 contingents les plus abondants dans les prélèvements (biopsies ou prostate en totalité) :
• « *Primary pattern* » : structure principalement représentée ;
• « *Secondary pattern* » : deuxième structure la plus représentée.

Cotée isolément de 1 à 5, l'addition permet d'obtenir le score final, quantifié de 2 à 10 (Veltri et coll., 2000).

En cas de difficulté, une étude en immuno-histochimie peut être réalisée par :
• antigène prostatique spécifique (PSA) fixé, de façon uniforme, par les cellules épithéliales sécrétoires des acini pour l'origine primitive de l'adénocarcinome ;
• cytokératine 903, marquage disparaissant au niveau de la couche basale en cas d'adénocarcinome (figure 40.3) ;
• chromogranine A, la NSE (*Neuron-Specific-Enolase*) pour rechercher une composante neuro-endocrine.

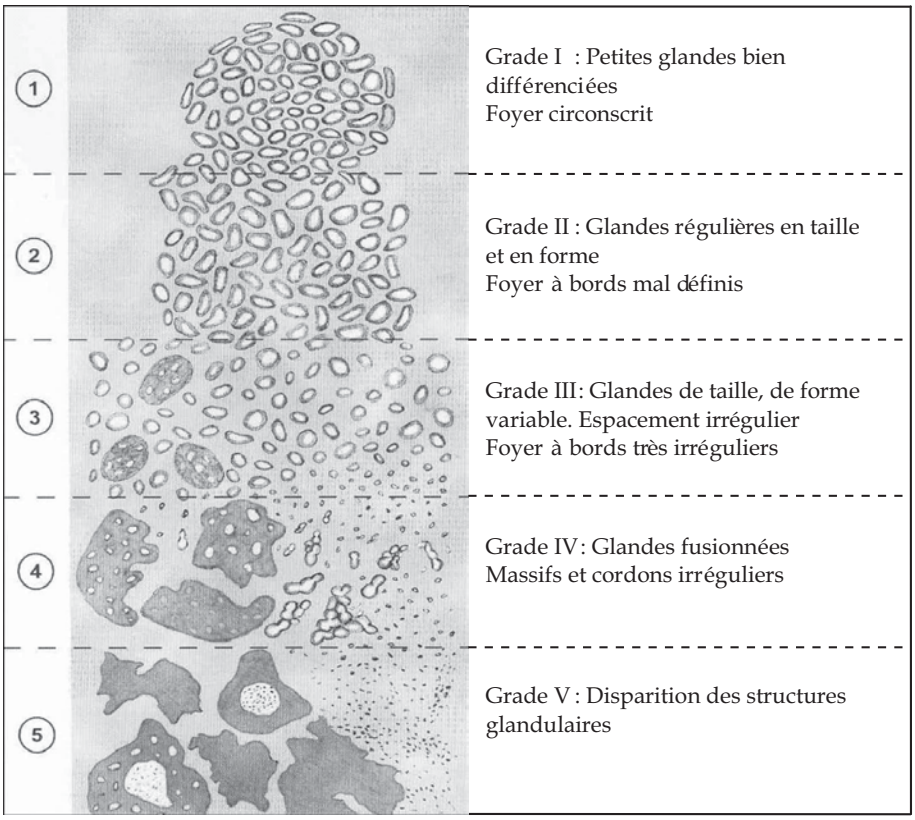
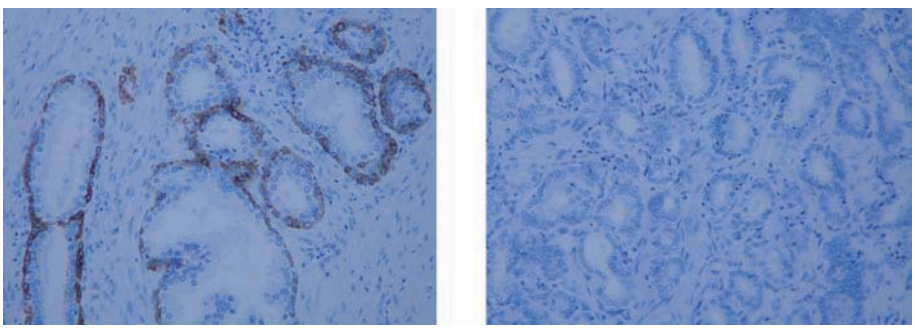


Figure 40.2 : Grade histologique de Gleason



Prostate normale

Cancer de la Prostate

Figure 40.3 : Immunomarquage par cytokératine 903

Lésions pré-cancéreuses ou néoplasie prostatique intra-épithéliale (PIN)

Il s'agit d'une prolifération épithéliale dans la lumière des canaux et des gros acini, à l'origine d'une stratification des cellules sécrétoires. Les atypies nucléaires sont plus ou moins marquées. L'intégrité de la couche basale entourant les cellules néoplasiques confirme le diagnostic.

Trois grades ont été définis : grade I, dysplasie légère ; grade II, dysplasie moyenne ; grade III, dysplasie sévère. Dans la pratique, seule l'existence d'une dysplasie sévère sur une biopsie prostatique doit faire envisager un risque d'adénocarcinome sous-jacent, mais il est nécessaire de renouveler ces biopsies à distance pour affirmer le diagnostic de cancer de la prostate.

Autres formes d'adénocarcinome prostatique

D'autres formes d'adénocarcinomes ont été décrites dont l'adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine, l'adénocarcinome mucineux et l'adénocarcinome ductulaire.

Autres carcinomes prostatiques

Parmi les autres carcinomes prostatiques, on distingue l'adénocarcinome à cellules transitionnelles et le carcinome à petites cellules ; ces formes très rares sont rapidement métastatiques.

Tumeurs primitives non épithéliales : sarcomes

Les tumeurs primitives non épithéliales sont essentiellement des sarcomes comme le rhabdomyosarcome (embryonnaire, alvéolaire, ou pléïomorphique) et le léïomyosarcome.

Pathologie moléculaire

Profils d'expression tumoraux

De multiples altérations sont responsables d'un dérèglement progressif des fonctions cellulaires, corrélées au stade, au grade et à l'évolution tumorale (Singh et coll., 2002 ; Glinsky et coll., 2004 ; Varambally et coll., 2005 ; Lexander et coll., 2006). Des gènes intervenant dans le métabolisme des acides gras (α-méthylacyl-CoA racemase, acétyl-CoA carboxylase α) sont

surexprimés dans les stades précoces de la maladie et peuvent être utilisés comme marqueurs tumoraux. D'autres sont sous-exprimés comme certains gènes intervenant dans la constitution de la matrice extra-cellulaire ou dans l'adhésion cellulaire à cette matrice.

EGFR et facteurs de croissance associés

L'expression d'EGFR (ErbB1) et de ses ligands est corrélée au grade et au stade tumoraux. La surexpression entraîne la stimulation de différentes voies de signalisation, et donc un accroissement de la prolifération, de la survie, de la mobilité et de l'invasion cellulaire (Di Lorenzo et coll., 2002 ; Hernes et coll., 2004 ; Kambhampati et coll., 2005).

Voie Wnt-β-caténine

L'augmentation de l'expression de certains ligands (Wnt1, Wnt5a, Wnt11) et de récepteurs de cette voie (WIF1) semble constituer un événement précoce dans la genèse du cancer de la prostate. Si l'existence de mutations de β-caténine est rare et tardive dans le cancer prostatique, l'existence de β-caténine mutante est responsable chez l'animal de l'apparition de lésions pré-cancéreuses PIN (Chesire et coll., 2004).

Une surexpression de Wnt1 et de β-caténine a été observée chez 77 % des patients ayant des métastases ganglionnaires et 85 % des patients ayant des métastases systémiques. Néanmoins, le rôle complexe de cette voie de signalisation demeure largement discuté (Verras et Sun, 2006).

Pten et Akt-p27-SKP2

Pten (*Phosphatase and tensin homolog*) bloque la progression du cycle cellulaire en phase G1, et intervient également dans le maintien du cytosquelette et la migration cellulaire. Son inactivation est fréquente dans le cancer de la prostate, le plus souvent par délétion, et semble corrélée au stade tumoral. L'implication de cette voie a des applications thérapeutiques potentielles : la rapamycine, favorisant la survie des cellules tumorales en hypoxie, est sous le contrôle de Pten (Hay et Sonenberg, 2004).

Dans le cancer de la prostate, la réduction d'expression de p27 est corrélée au grade tumoral et à la survie sans récidive. L'association d'une perte de l'expression de Pten et p27 augmente le risque de récidive. La surexpression de SKP2 (*S-phase Kinase associated Protein 2*), androgénodépendante, est associée à une réduction de la survie sans récidive (Lu et coll., 2002).

Androgènes

Les androgènes régulent la croissance, la différenciation et l'homéostasie du tissu prostatique.

Dans le développement d'un adénocarcinome prostatique, l'expression des gènes androgénodépendants est modifiée : surexpression, dans les cancers bien différenciés, de *kallikrein*, *NKX3.1*, *TMPRSS2*, ainsi que des gènes impliqués dans le métabolisme lipidique, la prolifération cellulaire et l'apoptose (Hendriksen et coll., 2006).

Lors de la suppression, chirurgicale ou médicale, des androgènes, on observe une apoptose massive des cellules sécrétantes épithéliales sans affecter les cellules stromales. Cette apoptose est facilitée par TGFβ et VEGF, dont l'expression est sous la dépendance des androgènes.

L'amplification des récepteurs aux androgènes est décrite dans environ 20 à 30 % des cancers hormono-résistants, avec une répartition très hétérogène au sein de la tumeur. L'amplification des gènes codant pour les récepteurs aux androgènes suggère que la protéine est surexprimée ; cependant, le niveau d'expression de l'ARN messager n'est pas corrélé à l'importance de l'amplification génique, indiquant d'autres mécanismes responsables. Enfin, la surexpression des récepteurs aux androgènes ne constitue pas un élément nécessaire et suffisant pour l'apparition d'une hormono-résistance.

L'existence de mutations sur les gènes codant pour les récepteurs androgéniques, décrites dans 10 à 50 % des carcinomes prostatiques échappant à une privation androgénique, constitue un autre mécanisme possible. Elles résulteraient de la pression de sélection exercée par le milieu environnant sur les cellules tumorales (Hara et coll., 2003). Ces mutations surviennent dans deux régions principales des gènes codant pour des récepteurs des androgènes : la zone codant pour le domaine de liaison à l'hormone (LBD) et la zone de liaison à l'ADN. Ces mutations sont observées dans environ un tiers des tumeurs prostatiques avant la mise en place d'un traitement hormonal, constituant un facteur de risque de développement d'une tumeur agressive (Thompson et coll., 2003).

Micro-environnement et progression tumorale

E-cadhérine et adhésion cellulaire

Les altérations des protéines, impliquées dans l'adhésion cellulaire, comme E-cadhérine, jouent un rôle dans le passage d'un cancer localisé à une forme extra-prostatique du cancer de la prostate. Des diminutions d'expression d'E-cadhérine sont observées dans des tumeurs agressives, corrélées au grade tumoral, à la taille de la tumeur et à l'existence d'une extension microscopique extra-capsulaire (Umbas et coll., 1992 ; Cheng et coll., 1996 ; Richmond et

coll., 1997). D'une manière générale, les résultats des différentes études publiées montrent une diminution d'expression d'E-cadhérine, qui avec l'altération des jonctions intercellulaires joueraient un rôle important dans l'invasion tumorale.

D'autres protéines intervenant dans la morphologie, la signalisation et la mobilité cellulaire, comme CD82 ou CD44, ont également une expression diminuée au cours de l'extension tumorale du cancer de la prostate.

Angiogenèse

Les cellules tumorales sont capables de synthétiser différents facteurs de croissance nécessaires à la néo-angiogenèse tumorale. L'expression de VEGF est corrélée au taux de PSA, à la récidive et à la survie (Borre et coll., 2000 ; Strohmeyer et coll., 2000). Ces concentrations sériques chutent après prostatectomie totale et sont significativement supérieures dans les populations métastatiques comparées à des populations non métastatiques. L'expression du VEGF-A, responsable de la formation des vaisseaux sanguins, est élevée dans les stades précoces de la maladie, de même que ses récepteurs VEGFR1 et VEGFR2. Inversement, les isoformes VDGF-C et –D, qui stimulent le développement de vaisseaux lymphatiques, ainsi que les récepteurs, sont surexprimés dans les stades tardifs de la maladie.

Ces sécrétions locales de facteurs de croissance vasculaire permettent à la tumeur de survivre et de se développer, mais aussi d'emprunter les voies de circulation classiques expliquant les métastases en particulier osseuses.

En conclusion, les mécanismes responsables, et non exhaustifs, de l'induction et de la progression du cancer de la prostate sont très complexes, interactifs et hétérogènes d'une tumeur à une autre, et au sein d'une même tumeur.

Bibliographie

BORRE M, NERSTROM B, OVERGAARD J. Association between immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-expressing neuroendocrine-differentiated tumor cells, and outcome in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. *Clin Cancer Res* 2000, **6** : 1882-1890

CHENG L, NAGABHUSHAN M, PRETLOW TP, AMINI SB, PRETLOW TG. Expression of E-cadherin in primary and metastatic prostate cancer. *Am J Pathol* 1996, **148** : 1375-1380

CHESIRE DR, DUNN TA, EWING CM, LUO J, ISAACS WB. Identification of aryl hydrocarbon receptor as a putative Wnt/beta-catenin pathway target gene in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2004, **64** : 2523-2533

DI LORENZO G, TORTORA G, D'ARMIENTO FP, DE ROSA G, STAIBANO S, et coll. Expression of epidermal growth factor receptor correlates with disease relapse and

progression to androgen-independence in human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002, **8** : 3438-3444

GLEASON DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992, **23** : 273-279

GLINSKY GV, GLINSKII AB, STEPHENSON AJ, HOFFMAN RM, GERALD WL. Gene expression profiling predicts clinical outcome of prostate cancer. *J Clin Invest* 2004, **113** : 913-923

HARA T, MIYAZAKI J, ARAKI H, YAMAOKA M, KANZAKI N, et coll. Novel mutations of androgen receptor: a possible mechanism of bicalutamide withdrawal syndrome. *Cancer Res* 2003, **63** : 149-153

HAY N, SONENBERG N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004, **18** : 1926-1945

HENDRIKSEN PJ, DITS NF, KOKAME K, VELDHOVEN A, VAN WEERDEN WM, et coll. Evolution of the androgen receptor pathway during progression of prostate cancer. *Cancer Res* 2006, **66** : 5012-5020

HERNES E, FOSSA SD, BERNER A, OTNES B, NESLAND JM. Expression of the epidermal growth factor receptor family in prostate carcinoma before and during androgen-independence. *Br J Cancer* 2004, **90** : 449-454

KAMBHAMPATI S, RAY G, SENGUPTA K, REDDY VP, BANERJEE SK, VAN VELDHUIZEN PJ. Growth factors involved in prostate carcinogenesis. *Front Biosci* 2005, **10** : 1355-1367

LEXANDER H, PALMBERG C, HELLMAN U, AUER G, HELLSTRÖM M, et coll. Correlation of protein expression, Gleason score and DNA ploidy in prostate cancer. *Proteomics* 2006, **6** : 4370-4380

LU L, SCHULZ H, WOLF DA. The F-box protein SKP2 mediates androgen control of p27 stability in LNCaP human prostate cancer cells. *BMC Cell Biol* 2002, **3** : 22

MCNEAL JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992, **23** : 258-266

MOSTOFI FK, SESTERHENN IA, DAVIS CJJ. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer* 1993, **71** : 906-932

POLASCIK TJ, PEARSON JD, PARTIN AW. Multivariate models as predictors of pathological stage using Gleason score, clinical stage, and serum prostate-specific antigen. *Semin Urol Oncol* 1998, **16** : 160-171

REMONTET L, ESTEVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, et coll. Cancer Incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2003, **51** : 3-30

RICHMOND PJ, KARAYIANNAKIS AJ, NAGAFUCHI A, KAISARY AV, PIGNATELLI M. Aberrant E-cadherin and alpha-catenin expression in prostate cancer: correlation with patient survival. *Cancer Res* 1997, **57** : 3189-3193

SINGH D, FEBBO PG, ROSS K, JACKSON DG, MANOLA J, et coll. Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior. *Cancer Cell* 2002, **1** : 203-209

STROHMEYER D, ROSSING C, BAUERFEIND A, KAUFMANN O, SCHLECHTE H, et coll. Vascular endothelial growth factor and its correlation with angiogenesis and p53 expression in prostate cancer. *Prostate* 2000, **45** : 216-224

THOMPSON J, HYYTINEN ER, HAAPALA K, RANTALA I, HELIN HJ, et coll. Androgen receptor mutations in high-grade prostate cancer before hormonal therapy. *Lab Invest* 2003, **83** : 1709-1713

UMBAS R, SCHALKEN JA, AALDERS TW, CARTER BS, KARTHAUS HF, et coll. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992, **52** : 5104-5109

VARAMBALLY S, YU J, LAXMAN B, RHODES DR, MEHRA R, et coll. Integrative genomic and proteomic analysis of prostate cancer reveals signatures of metastatic progression. *Cancer Cell* 2005, **8** : 393-406

VELTRI RW, PARTIN AW, MILLER MC. Quantitative nuclear grade (QNG): a new image analysis-based biomarker of clinically relevant nuclear structure alterations. *J Cell Biochem* 2000, Suppl **35** : 151-157

VERRAS M, SUN Z. Roles and regulation of Wnt signaling and beta-catenin in prostate cancer. *Cancer Lett* 2006, **237** : 22-32

41

Incidence et évolution

L'adénocarcinome prostatique constitue, par sa fréquence, le premier cancer chez l'homme dans un grand nombre de pays, en particulier les pays développés.

Incidence dans le monde

Les variations géographiques de l'incidence du cancer de la prostate sont à la fois liées à l'origine ethnique des populations et au niveau économique des pays, qui joue lui même par plusieurs voies. L'élévation du niveau de vie est associée : à des changements des habitudes de vie qui sont probablement des facteurs de risque (alimentation, exercice physique), à l'allongement de la durée de vie, et surtout à une évolution des moyens diagnostiques qui favorise la mise en évidence de cancers de la prostate de petite taille. On retrouve donc des taux élevés dans les pays développés. À niveau de vie égal, les populations noires d'origine africaine semblent avoir un risque très élevé, les asiatiques un risque faible (figure 41.1). En Amérique du Nord, les valeurs moyennes des taux standardisés sont autour de 180/100 000 dans les populations noires et 100/110 000 dans les populations blanches. En Australie, les valeurs moyennes sont autour de 90/100 000. En Europe, les valeurs vont de 100/100 000 dans certaines régions d'Autriche, notamment le Tyrol, à 20/100 000 dans le sud et dans l'est. En Europe du Nord, les taux sont généralement élevés (autour de 75/100 000), mais le Danemark fait exception avec une incidence faible (40/100 000). C'est en Asie que les taux sont les plus bas (valeurs moyennes autour de 15/100 000) (Curado et coll., 2007).

Incidence en France

Avec un peu plus de 40 000 nouveaux cas estimés en 2000, le cancer de la prostate par sa fréquence se situe maintenant au 2e rang de l'ensemble des cancers et au 1er rang pour l'homme chez lequel il représente 25 % de

l'ensemble des nouveaux cas (Remontet et coll., 2003). Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 75,3 pour 100 000 mais le taux de mortalité est de 15,9. Avec environ 10 000 décès chaque année soit 10 % de l'ensemble des décès par cancer, ce cancer ne se situe qu'au 2e rang des causes de décès par cancer chez l'homme, après le cancer du poumon et bien qu'il n'intéresse que les hommes il est la 4e cause de décès par cancer pour l'ensemble de la population.

C'est un cancer du sujet âgé, il est exceptionnel avant 50 ans, l'âge médian est de 74 ans. L'incidence augmente très rapidement avec l'âge, pour les sujets âgés de 75 ans et plus en 2000, l'incidence dépasse 1 000 pour 100 000. Sur la courbe transversale des taux calculés pour l'année 2000 (figure 41.2), on observe une légère diminution de l'incidence chez les sujets de plus de 80 ans, correspondant probablement au plus faible risque des sujets appartenant aux cohortes les plus anciennes (Remontet et coll., 2003).

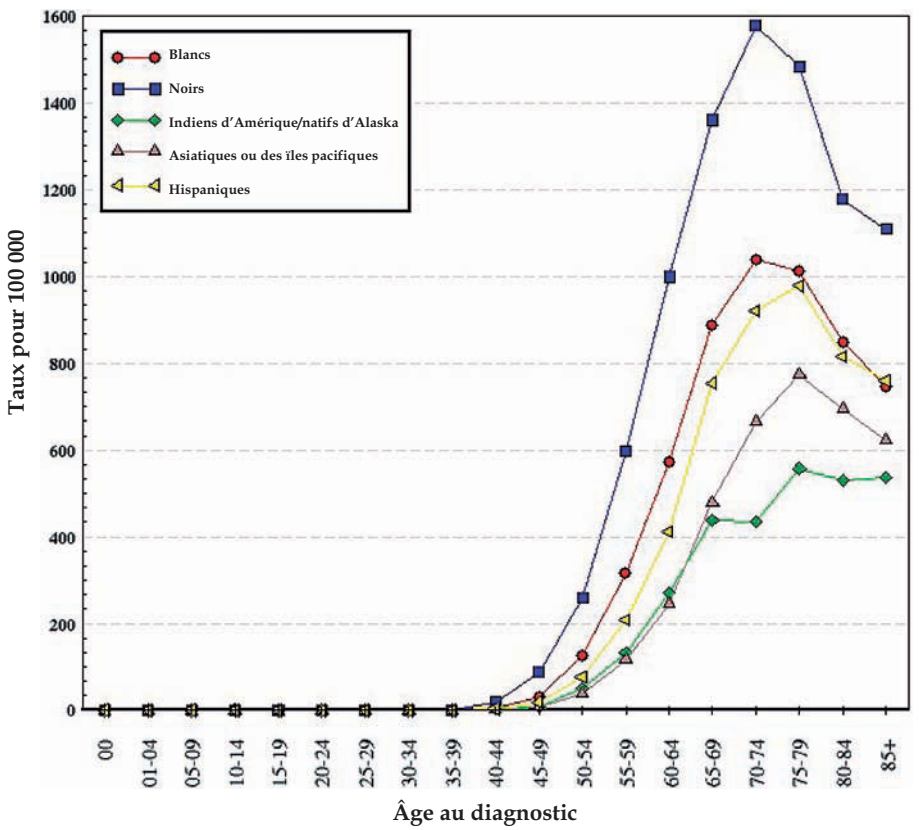


Figure 41.1 : Incidence par âge et origine ethnique aux États-Unis, 17 registres du programme SEER de 2000 à 2004 (d'après Ries et coll., 2007)

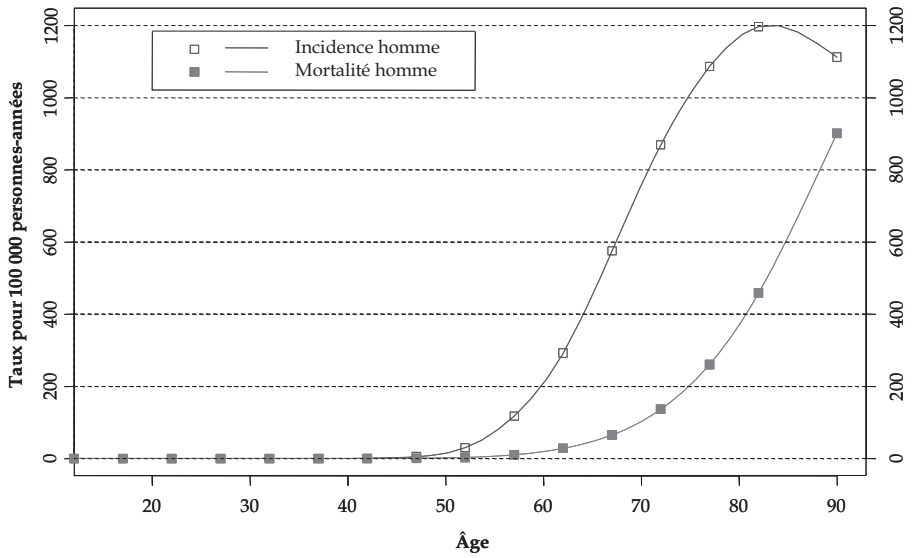


Figure 41.2 : Incidence et mortalité estimées en France par âge pour l'année 2000

Du fait de l'origine des populations, l'incidence du cancer de la prostate en Guadeloupe, et en Martinique (Registre du cancer de Martinique) est plus élevée qu'en France métropolitaine (Mallik et coll., 2005). En effet, la Guadeloupe a une incidence de cancer de la prostate de 168,7 pour 100 000 en 2003 (taux standardisé sur la population mondiale) et la Martinique de 155 pour 100 000 sur la période 1998-2002[38]. Ces chiffres se situent à des niveaux légèrement inférieurs à ceux observés chez les noirs américains (179 pour 100 000 sur la même période dans les 14 registres du SEER *Program*) (Curado et coll., 2007).

Tendances de l'incidence dans le monde

L'évolution de l'incidence du cancer de la prostate est indissociable de l'évolution des techniques diagnostiques et en particulier de la diffusion du dosage du PSA. La politique adoptée par un pays vis-à-vis de l'utilisation du PSA et plus généralement par rapport à la prise en charge des cancers prostatiques, retentit directement sur le taux d'incidence de ces cancers. La

38. Données consultables à l'adresse suivante :
http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/martinique/

stratégie très attentiste adoptée par les médecins danois explique la faible incidence observée dans ce pays. Les cas diagnostiqués y sont probablement plus évolués car c'est le pays où l'on observe la survie la plus faible d'Europe de l'Ouest (Post et coll., 1998). Aux États-Unis où le dépistage est recommandé, les résultats du *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) *Program*[39] montrent une augmentation majeure de l'incidence entre 1986 et 1992 (figure 40.3) (Ries et coll., 2007). Cette augmentation s'observe dans toutes les tranches d'âges. Après 1992, l'incidence a chuté brusquement, de façon très nette chez les plus de 75 ans, moins fortement dans la tranche d'âge 65-74 ans et assez peu chez les moins de 65 ans. La même observation est faite au Canada (Meyer et coll., 1999).

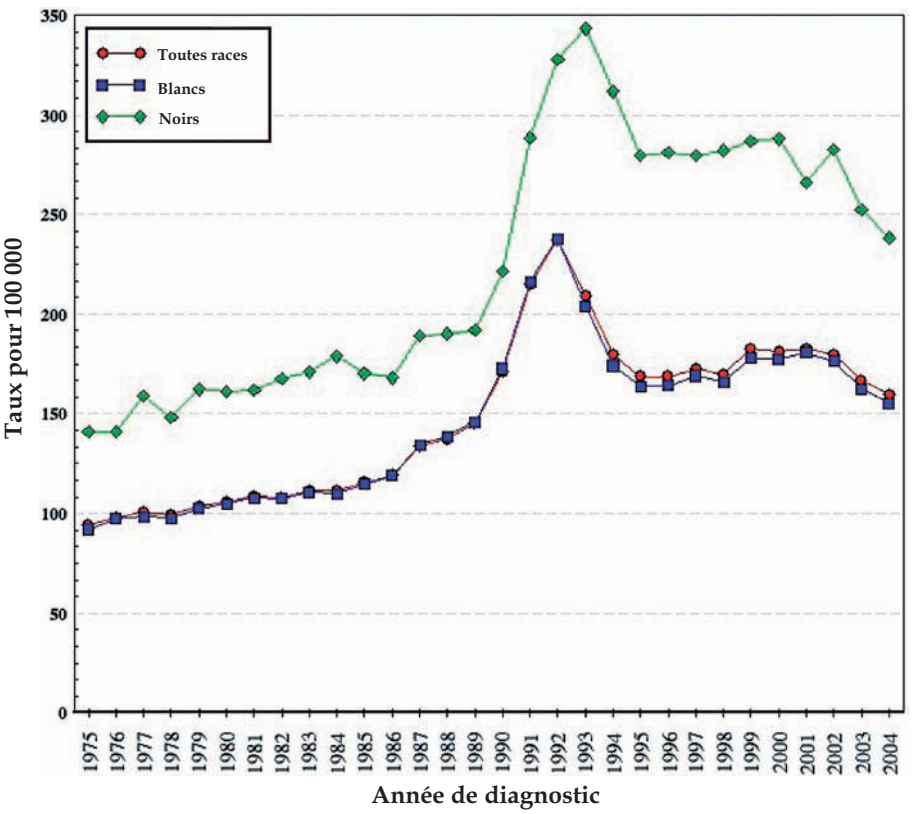


Figure 41.3 : Évolution des taux d'incidence par origine ethnique aux États-Unis, 9 registres du programme SEER de 1975 à 2004 (taux standardisé sur la population des États-Unis 2000)

39. http://seer.cancer.gov/faststats/sites.php

Tendances de l'incidence en France

Pour la France, on observe également une très forte augmentation mais on ne voit pas apparaître de diminution pour la période la plus récente. L'incidence a très fortement augmenté au cours des deux dernières décennies (figure 41.4). Entre 1975 et 2000, l'augmentation annuelle moyenne du taux est de 5,33 % par an. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués était de 10 856 en 1980 et atteignait 40 300 en 2000. Cette augmentation n'est pas régulière, elle s'accélère dans la période récente. Les taux de mortalité sont pratiquement les mêmes qu'en 1980. On a noté une légère augmentation jusque vers 1995, mais depuis on observe une diminution. Malgré cette diminution, sous l'effet du vieillissement de la population, le nombre de décès est passé de 6 979 en 1980 à 10 004 en 2000.

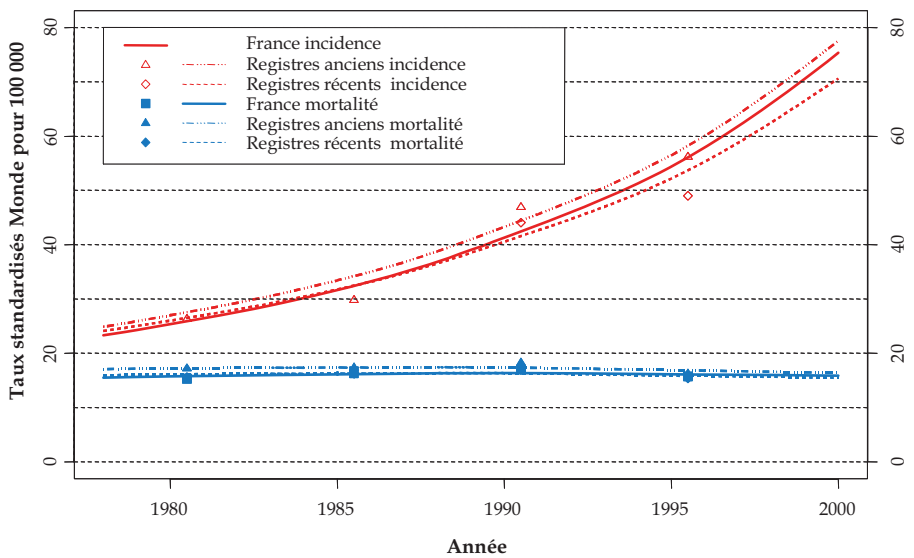


Figure 41.4 : Tendance chronologique de l'incidence et de la mortalité en France

Bibliographie

CURADO MP, EDWARDS B, SHIN HR, STORM H, FERLAY J, et coll. Cancer incidence in five continents, vol. IX Iarc scientific publications no. 160, Lyon, IARC, 2007

MALLICK S, BLANCHET P, MULTIGNER L. Prostate cancer incidence in Guadeloupe, a French Caribbean archipelago. *Eur Urol* 2005, **47** : 769-772

MEYER F, MOORE L, BAIRATI I, FRADETY. Downward trend in prostate cancer mortality in Quebec and Canada. *J Urol* 1999, **161** : 1189-1191

PARKIN DM, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, INTERNATIONAL ASSOCIATION OF CANCER REGISTRIES. Cancer incidence in Five Continents. Vol VIII. IARC Sc. Publ. N° 155, Lyon, France, 2002

POST P, DAMHUIS R, VAN DER MEYDEN A. Variation in survival of patients with prostate cancer in Europe since 1978. EUROCARE Working Group. *Eur J Cancer* 1998, **34** : 2226-2231

REMONTET L, ESTEVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2003, **51** : 3-30

RIES LAG, MELBERT D, KRAPCHO M, MARIOTTO A, MILLER BA, et coll. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007

42

Mortalité et évolution

En 2004, on a dénombré 9 138 décès par cancer de la prostate en France métropolitaine (tableau 42.I). Ces décès représentent 3,5 % de la mortalité générale des hommes. Les deux tiers des décès surviennent entre 65 et 84 ans et près d'un tiers au-delà. Le cancer de la prostate est très peu fréquent avant 65 ans (6 % des décès par cancer de la prostate surviennent avant cet âge).

Le taux de décès standardisé par âge est globalement de 38,1 pour 100 000 habitants. Il est faible avant 65 ans (2,4) et très élevé au-delà (multiplié par 100). Il atteint 244,3 pour 100 000 pour les hommes de plus de 65 ans.

Le nombre de décès a été en forte augmentation durant les décennies 1970 et 1980. L'effectif annuel de décès est passé d'environ 5 500 au début des années 1970 à 9 000 à la fin des années 1980 (tableau 42.II et figure 42.1). Cette progression a été régulière (+25 % au cours de chacune des deux décennies). Le nombre de décès a cessé d'augmenter au début des années 1990 et s'est stabilisé jusqu'en 2004 à un peu plus de 9 000 décès chaque année. Au total, entre 1974 et 2004, le nombre de décès a progressé de plus de 50 %.

Les taux de décès standardisés par l'âge ont augmenté jusqu'à la fin des années 1980 mais ont sensiblement diminué ensuite (–15 % entre 1994 et 2004) (figure 42.2). Au total, entre 1974 et 2004, les taux de décès ont eu, contrairement aux effectifs, tendance à diminuer (légèrement). Cette baisse a été davantage marquée pour les moins de 65 ans.

Les disparités géographiques de mortalité par cancer de la prostate sont relativement modérées (figure 42.3). L'analyse des taux de décès par département met cependant en évidence une zone de sous-mortalité de l'est à l'ouest du pourtour méditerranéen (Corse, Bouches du Rhône, Hautes Alpes, Alpes maritimes, Hérault). Les départements en surmortalité ne dessinent pas de géographie spécifique : Yonne et Nièvre, Creuse au centre, Orne, Eure et Eure-et-Loir pour le nord-ouest, Deux-Sèvres et Vienne en Poitou-Charentes, Loire Atlantique à l'ouest, plus au sud, Gers, Ardèche et Savoie et dans le nord-est, Vosges et Aisne. Les disparités géographiques sont plus accentuées pour les moins de 65 ans dont l'analyse du niveau des taux de décès met en évidence un gradient nord-sud de sous-mortalité partant de la Meuse jusqu'aux départements de l'extrême sud-ouest et sud-est (on note cependant

certaines exceptions, par exemple le Gard, le Vaucluse et les Alpes de Haute-Provence également en sous-mortalité).

D'une manière générale, que ce soit pour les hommes ou pour les femmes, les taux de décès par cancer toutes localisations confondues sont inférieurs dans les quatre DOM (Guadeloupe, Martinique, Guyane, Réunion) par rapport à la situation métropolitaine. En revanche, pour le cancer de la prostate, la situation est différente avec une surmortalité prononcée dans les Antilles. L'analyse des données de l'année 2003 conduit ainsi aux taux de décès suivants (standardisés par l'âge pour 100 000) : Métropole 40,5 ; Guadeloupe 73,2 ; Martinique 68,7 et Guyane 52,9 (en Réunion, les taux sont identiques à la Métropole soit 39,6). Étudiée depuis 2000, l'évolution à court terme est cependant actuellement plus favorable en Martinique et en Guyane qu'en Métropole. En Métropole, les taux de décès par cancer de la prostate évoluent peu : 41,4 en 2000 et 40,5 en 2003. En Martinique et en Guyane, ils sont en diminution : 93,6 en 2000 et 68,7 en 2003 pour la Martinique et 75,9 en 2001 et 52,9 en 2003 pour la Guyane. Au contraire, en Guadeloupe, les taux ont plutôt tendance à augmenter depuis 2000.

Au sein des pays de l'ouest de l'Union Européenne, un contraste se dessine également entre régions méditerranéennes (Espagne, Grèce et Italie) en sous-mortalité et pays du nord (figure 42.4). La France se situe dans une position intermédiaire.

En conclusion, le cancer de la prostate représente la 2e cause de mortalité par cancer chez l'homme après le cancer du poumon en Europe et dans la plupart des pays développés. Aux Antilles, il représente la première cause de mortalité par cancer.

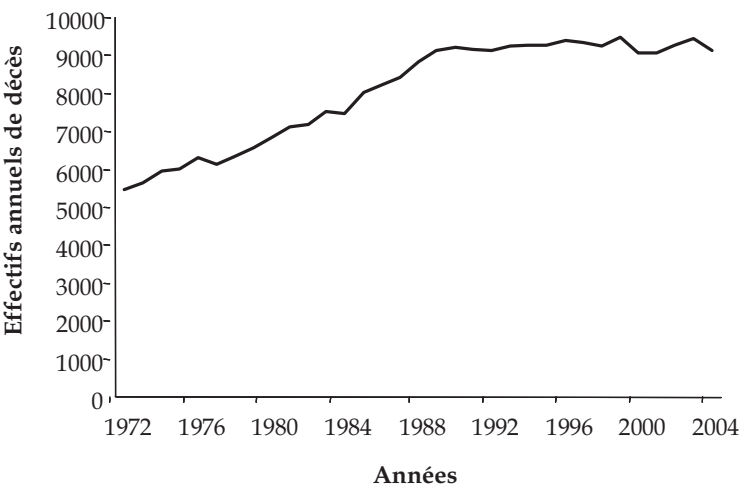


Figure 42.1 : Effectifs annuels de décès pour le cancer de la prostate, tous âges, entre 1972 et 2004 en France (d'après CépiDc-Inserm)

Tableau 42.I : Effectif et taux de décès par cancer de la prostate selon l'âge entre 1974 et 2004 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]
Hommes						
1974	5 968	39,7	510	2,7	5 458	253,3
1984	7 484	42,4	628	2,7	6 856	271,4
1994	9 274	44,7	675	2,9	8 599	286,0
2004	9 138	38,1	585	2,4	8 553	244,3

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

Tableau 42.II : Évolution des effectifs et des taux de décès par cancer de la prostate selon l'âge entre 1974 et 2004 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)
Hommes						
1974-1984	25,4	6,8	23,1	0,0	25,6	7,1
1984-1994	23,9	5,4	7,5	7,4	25,4	5,4
1994-2004	−1,5	−14,8	−13,3	−17,2	−0,5	−14,6
1974-2004	53,1	−4,0	14,7	−11,1	56,7	−3,6

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

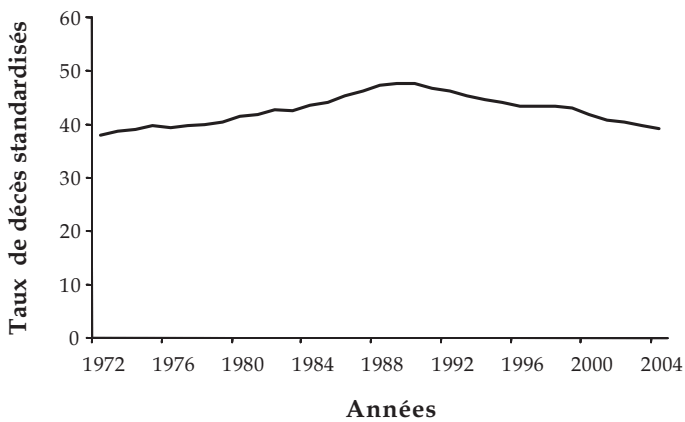


Figure 42.2 : Taux de décès standardisés pour le cancer de la prostate, tous âges, entre 1972 et 2004 en France (d'après CépiDc-Inserm)

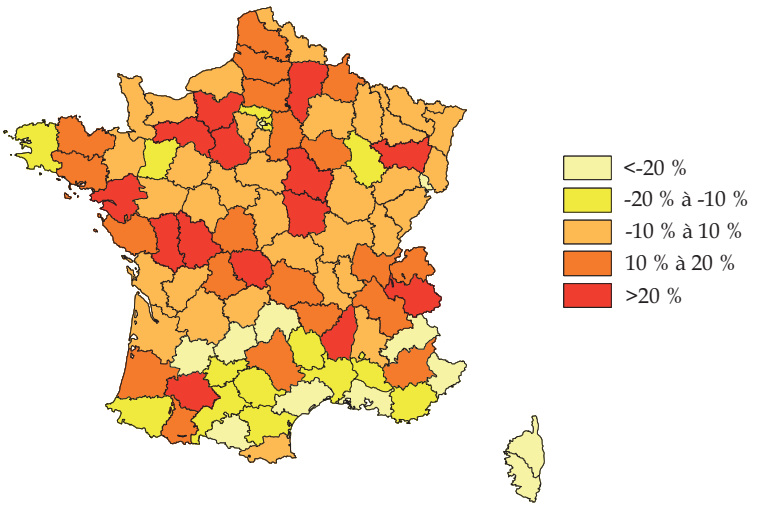


Figure 42.3 : Taux de décès standardisés pour le cancer de la prostate, tous âges, en 2003 (d'après CépiDc-Inserm)

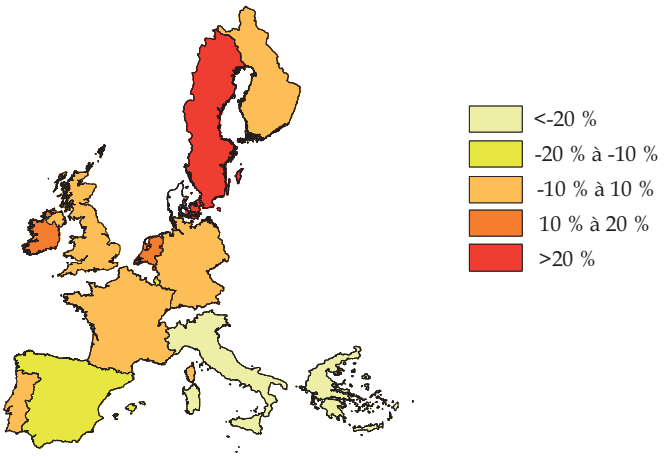


Figure 42.4 : Taux de décès standardisés pour le cancer de la prostate, tous âges, en 2003, dans 15 pays (d'après CépiDc-Inserm)

43

Facteurs de risque débattus

Les seuls facteurs de risque établis sont l'âge avancé, les antécédents familiaux de cancer de la prostate et les origines ethniques. Le statut hormonal androgénique est vraisemblablement un facteur favorisant le cancer de la prostate. Certains facteurs environnementaux ou alimentaires seraient susceptibles de jouer un rôle dans la survenue d'un cancer de la prostate.

Les facteurs génétiques dans la cancérogenèse prostatique apparaissent à travers les observations de cancers prostatiques héréditaires, mais aussi par la mise en évidence d'altérations multiples dans le génome des cellules tumorales. Comme la prostate est androgéno-dépendante, il est logique de penser que les gènes responsables de la biosynthèse et du métabolisme des androgènes puissent être associés au cancer de la prostate. Cependant, les études épidémiologiques n'ont malheureusement apporté que des résultats fragmentaires, ne permettant pas de retenir un rôle réel de ces gènes dans la genèse du cancer. Les études sur le récepteur aux androgènes (RA) ne permettent pas non plus de conclure (Zeegers et coll., 2004). De même, les études sur la 5 alpha-réductase présentent des résultats contradictoires, et une méta-analyse a montré seulement une augmentation très modérée du risque (Ntais et coll., 2003a). Un effet protecteur de la vitamine D pour le cancer de la prostate a été envisagé. Les résultats de plusieurs études concernant le gène codant pour le récepteur de la vitamine D (VDR) sont contradictoires, et une méta-analyse n'a montré aucune association, concluant que le gène *VDR* ne semblait pas être un acteur majeur dans la genèse de ce cancer (Ntais et coll., 2003b).

Facteurs hormonaux et alimentation

Androgènes

Ils jouent un rôle important dans la croissance, le développement, la différenciation et le fonctionnement de la prostate, par le maintien d'un taux constant de testostérone libre circulante. Le cancer de la prostate n'existe pas chez les hommes castrés avant la puberté, régresse, mais ne disparaît pas, après castration chirurgicale ou chimique chez l'homme après la puberté. La

stimulation des cellules prostatiques par des androgènes exogènes augmente la prolifération cellulaire et inhibe la mort cellulaire. De nombreuses études prospectives ont étudié le rôle des androgènes circulants, et seulement deux études ont observé un risque hautement significatif (multiplié par 2,34) de cancer de prostate chez des hommes ayant un taux élevé de testostérone sérique (Gann et coll., 1996 ; Shaneyfelt et coll., 2000) avec une réduction du pourcentage de cancers dits « agressifs » (Severi et coll., 2006).

Les Afro-Américains ont un taux beaucoup plus élevé de cancer de la prostate que les blancs américains. Il a été montré que les jeunes Afro-Américains, comparativement à une population appariée de blancs américains, avaient un taux plus élevé de testostérone libre circulante (augmentation de 15 %), et de métabolites comme la 3α–17β androstène-diol (reflet de l'activité de la 5α-réductase) (Ross et coll., 1998).

En pratique, malgré ces observations, le rôle précis des androgènes circulants reste incertain dans la genèse du cancer de la prostate.

Vitamine D

Hormone stéroïde, la vitamine D est obtenue par synthèse dermique en réponse à une exposition solaire. La vitamine D et ses analogues ont un potentiel anti-prolifératif, de différenciation et apoptotique sur les cellules tumorales de la prostate. Il existe ainsi un effet inhibiteur sur la croissance du cancer de la prostate. Pourtant, les études épidémiologiques ne permettent pas de conclure à une relation significative (Zhao et Feldman, 2001).

Alimentation

Des études écologiques ont montré la corrélation forte entre l'incidence du cancer de la prostate et l'absorption des graisses. Dans l'alimentation des pays de l'Ouest, typiquement riche en graisses, il existe un fort risque de cancer de la prostate par augmentation de la production et de la disponibilité des androgènes et des œstrogènes, tandis que l'alimentation asiatique, pauvre en graisses et riche en fibres, est associée à un faible taux hormonal (Hill et coll., 1979).

Plusieurs études épidémiologiques ont étudié le rôle de graisses totales, saturées et/ou animales. Une possible association positive a été observée avec les graisses mono-insaturées, saturées et animales, et une association inverse avec les oméga-3. Les résultats sur les graisses poly-insaturées sont moins significatifs (Kolonel et coll., 1999 ; Kolonel, 2001). La consommation de viande, en particulier de viande rouge, est associée à une augmentation du risque. Mais, nous ne savons pas si cette augmentation est due à l'excès de graisses, ou bien à des mutagènes induits par la température de cuisson, les protéines animales, ou à d'autres facteurs (Norrish et coll., 1999).

Concernant certains poissons riches en graisses, une revue de la littérature (17 études dont 8 prospectives) a montré une tendance dans le sens d'un effet protecteur de la consommation de poissons riches en graisse sur la survenue d'un cancer de la prostate, mais les résultats sont restés aux limites de significativité (Terry et coll., 2003). Ces poissons sont riches en acides gras qui inhibent *in vitro* la prolifération des lignées cancéreuses de cancer du sein ou de la prostate. Cependant, en population générale, il existe une connaissance imparfaite de la composition spécifique de l'alimentation en ces différents types d'acide gras.

La consommation de fruits et de légumes est connue pour réduire le risque dans plusieurs cancers, mais leur rôle dans le cancer de la prostate est non connu. Le seul élément valable reste la diminution du risque par la consommation de tomates, attribuée à l'effet anti-oxydant du lycopène (Giovannucci et coll., 1999). Des légumes, comme le brocoli, le chou, le chou-fleur, le chou de Bruxelles, ont un faible impact sur la diminution de cancer de la prostate (Kristal et Lampe, 2002).

Des études, observationnelles, cas-témoins, de cohorte et contrôlées randomisées, supportent l'hypothèse épidémiologique que le sélénium joue un rôle dans la diminution du risque de cancer de la prostate. Des études moléculaires ont montré que le sélénium inhibe l'extension clonale de la tumeur par arrêt du cycle cellulaire, stimulation de l'apoptose. Pour exemple, Van den Brandt a montré une diminution du taux de cancer de prostate en cas de fortes concentrations de sélénium dans la terre (Van den Brandt et coll., 2003). Clark et coll., en 1998, cherchant à diminuer le risque de cancer cutané par une supplémentation en sélénium (200 µg) dans une étude randomisée *versus* placebo, ont observé une diminution de 63 % du risque de cancer de la prostate après 4,5 années de traitement et 6,5 années de surveillance (Clark et coll., 1998). Une nouvelle étude prospective a été initiée en 2001 pour tester l'efficacité de cette prévention par supplémentation de sélénium chez 35 000 patients (Klein et coll., 2001).

Une revue récente a sélectionné les études épidémiologiques explorant les expositions au zinc et le risque de survenue d'un cancer de la prostate (Silvera et Rohan, 2007). Six études ont été retenues (5 études cas-témoin et une étude de cohorte). Les données les plus claires montrent une association positive entre la survenue d'un cancer de la prostate et une supplémentation en zinc (Kolonel et coll., 1988 ; Leitzmann et coll., 2003). En revanche, Kristal et coll. (1999) trouvent une association inverse et les autres études ne rapportent pas d'association (West et coll., 1991 ; Vlajinac et coll., 1997 ; Platz et coll., 2002).

L'obésité, mesurée par l'index de masse corporelle (IMC), a été évoquée comme facteur favorisant le risque de cancer agressif de la prostate. En réalité, il n'existe, à ce jour, pas de preuve suffisante pour l'affirmer, mais l'augmentation du nombre d'obèses dans le monde et sa sévérité doit imposer la réalisation d'études épidémiologiques.

Exposition professionnelle

Pesticides

Parmi l'ensemble de la littérature, l'exposition professionnelle liée aux activités agricoles a surtout été étudiée. Trois méta-analyses d'études épidémiologiques de la survenue de cancer chez les agriculteurs concluent à une augmentation de 7 à 12 % du risque de cancer de la prostate (Blair et coll., 1992 ; Keller-Byrne et coll., 1997 ; Acquavella et coll., 1998). Parmi les agents potentiellement responsables, les pesticides ont été particulièrement étudiés.

Plus récemment, trois méta-analyses ont été réalisées (Van Maele-Fabry et coll., 2003, 2004 et 2006) chez les professionnels exposés aux pesticides, chez les applicateurs de pesticides puis chez les employés des usines de production de pesticides (tableau 43.I). Les résultats de la première méta-analyse, réalisée à partir de 22 études cas-témoins, montrent une augmentation du risque de cancer de la prostate (méta-RR = 1,28 ; IC 95 % [1,1-3,1]) mais les informations recueillies sur le temps d'exposition et la dose sont insuffisantes pour affirmer une relation et la distinguer des autres facteurs de risque classiquement reconnus. La seconde méta-analyse de Van Maele-Fabry et coll. (2004) portait sur des agriculteurs utilisateurs et/ou applicateurs de pesticides, sous-catégories professionnelles qui avaient le risque le plus élevé dans la première méta-analyse. Le méta-RR est de 1,24 (IC 95 % [1,06-1,45]). Cette augmentation du risque de cancer de la prostate chez les applicateurs de pesticides apporte un élément supplémentaire en faveur d'une relation entre l'exposition aux pesticides et le cancer de la prostate. Cependant, comme dans la première méta-analyse (Van Maele-Fabry et coll., 2003), les informations recueillies sur l'exposition aux pesticides sont insuffisantes pour la distinguer des autres facteurs de risque. La troisième méta-analyse a été réalisée chez les employés des usines de production de pesticides (Van Maele-Fabry et coll., 2006). L'intérêt d'étudier cette population est son exposition fréquente et potentiellement intense aux pesticides ; et ceci surtout dans les premières années de production industrielle. Leur exposition cumulée serait donc élevée, cependant aucune donnée expérimentale ne vient confirmer cette hypothèse. De plus, les facteurs de confusion potentiels sont probablement différents de ceux présents dans une exploitation agricole. Le méta-RR de cette étude est de 1,28 (IC 95 % [1,05-1,58]), en cohérence avec les résultats antérieurs. L'homogénéité des résultats dans ces études serait en faveur d'une association possible entre le cancer de la prostate et l'exposition aux pesticides. Cependant, les résultats de cette étude ne permettent pas d'identifier un pesticide spécifique responsable de l'augmentation du risque ; la plus forte association est retrouvée chez les travailleurs exposés aux phénoxy herbicides contaminés par des dioxines ou furanes.

Tableau 43.I : Résultats des études portant sur les pesticides

Référence	Type d'étude	Résultats
Potti et coll., 2003	Rétrospective 56 patients d'âge < 50 ans et ayant un cancer de la prostate traité	37 avaient une exposition significative aux pesticides, et ont eu une diminution de leur survie médiane, comparativement aux patients non exposés
Mills et Yang, 2003	Étude cas-témoin, entre 1988 et 1999, en Californie 222 cas chez les fermiers hispaniques, comparés à 1 110 témoins, ajustement sur l'âge	Les fermiers hispaniques exposés aux pesticides organochlorés et organophosphates ont un risque de cancer de la prostate plus élevé
Ritchie et coll., 2003	Étude pilote, 58 cas et 99 témoins	Risque majoré de cancer de la prostate en cas d'exposition aux pesticides organochlorés
Van Maele-Fabry et Willems, 2003	Méta-analyse de 22 études publiées entre 1995 et 2001 Professionnels exposés aux pesticides	Une augmentation du risque de cancer de la prostate a été observée en cas d'exposition aux pesticides Méta-RR = 1,28 ; IC 95 % [1,1-3,1]
Alavanja et coll., 2003	Étude prospective de cohorte, *Agricultural Health Study* (1993-1997), dont 506 cancers de la prostate Les facteurs de risque étudiés sont l'âge, le tabac, les antécédents familiaux	L'utilisation du pesticide « bromométhane » chez les personnes de plus de 50 ans augmente significativement le risque de cancer de la prostate
Van Maele-Fabry et Willems, 2004	Méta-analyse sur 22 études publiées entre 1986 et 2003 Utilisateurs et applicateurs de pesticides	Augmentation du risque de cancer de la prostate chez les applicateurs de pesticides Méta-RR = 1,24 ; IC 95 % [1,06-1,45]
Rusiecki et coll., 2004	Étude prospective de cohorte, *Agricultural Health Study* (1993-1997) 53 943 agriculteurs de l'Iowa et de la Caroline du Nord	Le risque de cancer de la prostate n'est pas modifié par l'utilisation de l'atrazine, herbicide pour les champs de culture
Alavanja et coll., 2005	Étude prospective de cohorte, *Agricultural Health Study* (1993-1997) 89 658 applicateurs de pesticides et conjoints d'applicateurs de pesticides	Augmentation du risque de cancer de la prostate pour les applicateurs de pesticides (*private applicators*) et les applicateurs professionnels (*commercial applicators*)
De Roos et coll., 2005	Étude prospective de cohorte, *Agricultural Health Study* (1993-1997) 57 311 applicateurs de pesticides	Pas d'association significative entre cancer de la prostate pour les applicateurs de pesticides et le risque de cancer de la prostate RR = 1,1 ; IC 95 % [0,9-1,3]
Van Maele-Fabry et coll., 2006	Méta-analyse (1984-2004) 18 études publiées Employés des usines de production de pesticides	Augmentation modérée du risque de cancer de la prostate dans cette population Méta-RR = 1,28 ; IC 95 % [1,05-1,58]
Lynch et coll., 2006	Étude prospective de cohorte, *Agricultural Health Study* (1993-1997)	Pas d'association significative entre exposition à la cyanizine et cancer de la prostate RR = 1,23 ; IC 95 % [0,87-1,70]
Mahajan et coll., 2006a	Étude prospective de cohorte, *Agricultural Health Study* (1993-1997)	Association entre exposition au phorate et cancer de la prostate, chez les applicateurs de pesticides avec une histoire familiale de cancer de la prostate RR interaction = 1,53 ; IC 95 % [0,99-2,37]

Mahajan et coll., 2006b	Étude prospective de cohorte, *Agricultural Health Study* (1993-1997)	Association entre exposition au fonofos et cancer de la prostate, chez les applicateurs de pesticides avec une histoire familiale de cancer de la prostate RR interaction = 1,28 ; IC 95 % [1,07-1,54]
Rusiecki et coll., 2006	Étude prospective de cohorte, *Agricultural Health Study* (1993-1997)	Association inverse entre cancer de la prostate et exposition au metolachlor RR = 0,66 ; IC 95 % [0,45-0,97]
Purdue et coll., 2007	Étude prospective de cohorte, *Agricultural Health Study* (1993-1997)	Pas de relation claire entre exposition aux insecticides organochlorés et cancer de la prostate
Samanic et coll., 2007	Étude prospective de cohorte, *Agricultural Health Study* (1993-1997) Parmi 41 969 agriculteurs, 22 036 ont été exposés au dicamba, herbicide	Pas d'incidence sur le risque de cancer de la prostate de l'exposition au dicamba (herbicide)

L'*Agricultural Health Study* est une cohorte prospective américaine qui porte sur une population totale de 89 658 personnes incluses dans l'étude entre 1993 et 1997 (Alavanja et coll., 1996). Elle comprend 55 332 agriculteurs et 32 347 conjoints d'agriculteurs de l'Iowa et de la Caroline du Nord, applicateurs de pesticides (*private applicators*, utilisation sous licence) et 4 916 applicateurs professionnels ou exerçant pour des compagnies privées (par exemple en France, c'est le cas pour les entreprises de dératisation). Cette étude comporte un enregistrement de la majorité des pesticides utilisés, l'exhaustivité étant difficile à obtenir.

Dans cette cohorte, Alavanja et coll. (2003) ont analysé la relation entre 45 pesticides et le risque de survenue d'un cancer de la prostate, sur une période allant du début de l'enregistrement à fin 1999. Un excès de risque de cancer de la prostate faible mais significatif est rapporté sur l'ensemble de la cohorte : le ratio d'incidence du cancer de la prostate standardisée (SIR, *Standardized Incidence Ratio*) ajusté sur l'âge est de 1,14 (IC 95 % [1,05-1,24]). Des associations ont été montrées pour certains pesticides ou groupes de pesticides :

- association avec l'utilisation de pesticides organochlorés montrée par une analyse factorielle identifiant un groupe de sujets caractérisés par un âge de plus de 50 ans et ayant employé l'aldrine, le DDT ou l'heptachlor ;
- association positive entre utilisation de bromométhane[40] et risque de cancer de la prostate montrée par une procédure évaluant l'association par le calcul de l'OR et montrant une relation dose-effet.

40. Le bromométhane, généralement connu sous le nom de bromure méthylique, est un composé organique halogéné. C'est un gaz sans couleur, inflammable, et sans odeur distinctive. Ces propriétés chimiques sont semblables à celles du chlorométhane. Le bromométhane provient des sources normales, humaines et océaniques (algues et varech). Il est manufacturé pour l'usage agricole et industriel. Il est utilisé dans les productions des graines pour éviter la contamination par d'autres graines, mais également comme fumigène pour tuer certains parasites, et pour la préparation du gazon de certains terrains comme le golf.

Le lien entre histoire familiale de cancer de la prostate et survenue d'un cancer de la prostate (risque multiplié par 2) est confirmé dans cette étude. De même, une interaction entre histoire familiale de cancers de la prostate et certains groupes de pesticides dans la survenue d'un cancer de la prostate a été mise en évidence. Il s'agit de plusieurs insecticides incluant le chlorpyrifos, le coumaphos, le fonofos, le phorate et la perméthrine et un herbicide, le butylate.

L'association entre l'exposition au fonofos et au phorate et l'incidence du cancer de la prostate chez les agriculteurs de l'*Agricultural Health Study* a été réanalysée récemment (Mahajan et coll., 2006a et b), avec par conséquent un temps de suivi plus long et un nombre de cas plus important. Pour le fonofos, bien que l'excès de risque significatif ne se retrouve que chez les utilisateurs de pesticides qui ont une histoire familiale de cancer de la prostate, (confirmant les résultats précédents), on observe un effet dose-réponse significatif. Pour l'exposition au phorate, les résultats sont moins convaincants mais suggèrent également une interaction gènes-environnement entre l'histoire familiale et l'exposition au pesticide dans la survenue d'un cancer de la prostate.

Des études récentes sur l'exposition au métachlore, à la cyanazine et au dicamba (trois herbicides), ne mettent pas en évidence de lien avec la survenue d'un cancer de la prostate (Lynch et coll., 2006 ; Rusiecki et coll., 2006 ; Samanic et coll., 2007). Toujours dans la cohorte de l'*Agricultural Health Study*, les résultats montrent qu'il n'y a pas d'association entre risque de cancer de la prostate et exposition à plusieurs insecticides organochlorés (aldrine, chlordane, DDT, dieldrine, heptachlor, lindane et toxaphène) (Purdue et coll., 2007).

Concernant le glyphosate, un des pesticides le plus employé dans le monde, la cohorte de l'*Agricultural Health Study* ne montre pas d'association chez les applicateurs de pesticides entre exposition au glyphosate et cancer de la prostate (RR = 1,1 ; IC 95 % [0,9-1,3]) (De Roos et coll., 2005).

Cadmium

On peut trouver principalement le cadmium dans la croûte terrestre. Il est toujours présent en combinaison avec du zinc. Il est présent également dans l'industrie comme sous-produit inévitable de l'extraction du zinc, du plomb et du cuivre. On le trouve dans les pesticides et les engrais, il peut donc pénétrer dans l'environnement par le sol.

L'absorption de cadmium se fait essentiellement par la nourriture. Les aliments qui sont riches en cadmium peuvent augmenter de façon importante les concentrations en cadmium du corps humain. On peut citer quelques

exemples d'aliments riches en cadmium : le foie, les champignons, les moules, les mollusques, les crustacés, la poudre de cacao et les algues séchées.

Cinq études ont été analysées concernant l'association cadmium et cancer de la prostate dont une étude cas-témoin (West et coll., 1991), deux études nichées au sein d'une étude cas-témoin (Armstrong et Kazantzis, 1985 ; Platz et coll., 2002) et deux études de cohortes (Sorahan et Waterhouse, 1983 ; Kazantzis et coll., 1988). Une association significative a été rapportée par West et coll. (1991), entre l'ingestion par voie alimentaire de cadmium et le cancer de la prostate (OR = 1,8 ; IC 95 % [1,1-3,1]). Chez des ouvriers anglais ayant une exposition mixte au cadmium–nickel dans une entreprise de fabrication de batteries (Sorahan et Waterhouse, 1983), une association significative est également retrouvée mais ce résultat n'est fondé que sur 5 cas de cancer de la prostate. Les trois autres études ne confirment pas cette association.

Arsenic

Une étude de cohorte a étudié l'association entre l'absorption d'eau contaminée par de l'arsenic et le cancer de la prostate (Lewis et coll., 1999). Une association significative a été retrouvée (*Standard Mortality Ratio* ou SMR = 1,45 ; [1,07-1,91]).

PCB

Une cohorte de travailleurs de l'industrie électrique a été constituée et regroupait 138 905 hommes exposés aux polychlorobyphényles (PCB) entre 1950 et 1986 (Charles et coll., 2003). Les résultats ne montraient pas de surmortalité par cancer de la prostate liée à une exposition aux PCB chez ces travailleurs. En Slovaquie, une exposition environnementale aux PCBs, provenant de la contamination d'un ancien site industriel, n'est pas associée à une augmentation de l'incidence des cancers de la prostate (Pavuk et coll., 2004). En revanche, une étude cas-témoin montre qu'une élévation de la concentration de PCB dans le sérum est associée à un risque de cancer de la prostate par rapport au groupe témoin (faible concentration de PCB) et un effet dose-réponse est retrouvé (Ritchie et coll., 2005). Enfin, une cohorte de 2 588 travailleurs employés dans deux usines américaines qui produisent des condensateurs, considérés comme fortement exposés aux PCB entre 1939 et 1977, a étudié la mortalité par cancer jusqu'en 1998 (Prince et coll., 2006). Une matrice emploi-exposition semi-quantitative a été utilisée pour estimer l'exposition cumulée aux PCB. C'est la première cohorte qui montre une relation dose-réponse forte entre exposition aux PCB et mortalité par cancer de la prostate. Du fait du caractère persistant des PCB, ces résultats suggèrent de poursuivre les recherches dans ce domaine.

Autres facteurs

L'étude de Seidler et coll. (1998) montre une association significative entre cancer de la prostate et exposition aux fumées de diesel avec un RR = 3,7 (IC 95 % [1,4-9,8]). En revanche, l'étude de Boers et coll. (2005) n'a pas montré d'effet de l'exposition aux fumées de diesel, aux hydrocarbures polycycliques, à la poussière et aux fumées de métal, aux huiles minérales sur le risque de cancer de la prostate. Une méta-analyse (9 études de cohortes et trois études cas-témoins), qui évalue le risque de cancer de la prostate chez des travailleurs d'usine de caoutchouc et de fabrique de pneus ne met pas en évidence un risque significativement plus élevé chez ces travailleurs (Stewart et coll., 1999).

Chez des travailleurs de l'aérospatiale et du nucléaire, une étude américaine récente a étudié l'association entre le risque de survenue d'un cancer de la prostate et l'exposition à des produits chimiques : hydrazine, trichloroéthylène (TCE), hydrocarbures polycycliques aromatiques, benzène et huiles minérales (Krishnadasan et coll., 2007). Une association significative est rapportée uniquement pour une exposition élevée au TCE avec un RR de 2,1 (IC 95 % [1,2-3,9]).

Agents infectieux

Plusieurs études suggèrent que l'infection pourrait être un facteur de risque pour le cancer de la prostate. Carozzi et coll. (2004) ont trouvé la présence de papillomavirus dans des biopsies de cancer de la prostate suggérant un rôle de ce virus dans l'étiologie du cancer de la prostate. Une méta-analyse a étudié cette hypothèse en analysant l'association entre risque de survenue d'un cancer de la prostate et certaines maladies sexuellement transmissibles (MST) (Taylor et coll., 2005). Cette revue a identifié 29 études cas-témoins et inclut au total 6 022 cas de cancers de la prostate et 7 320 témoins. Un risque significatif de cancer de la prostate plus élevé est montré pour toute MST (1,48 ; IC 95 % [1,26-1,73]), pour la gonorrhée (1,35 ; IC 95 % [1,05-1,83]), et les infections à papillomavirus (1,39 ; IC 95 % [1,12-2,06]). Plusieurs études ont étudié le lien entre cancer de la prostate et différents types de HPV (*Human Papilloma Virus*). Elles ne trouvent pas d'association avec HPV16 et 18 (Adami et coll., 2003 ; Rosenblatt et coll., 2003 ; Korodi et coll., 2005 ; Sutcliffe et coll., 2007) ni HPV33 (Korodi et coll., 2005 ; Sutcliffe et coll., 2007) mais un excès de risque significatif est rapporté pour HPV33 par Adami et coll. (2003). Des recherches supplémentaires sont nécessaires, en particulier des études de cohorte, pour étayer l'hypothèse d'un rôle de l'infection dans le cancer de la prostate.

En conclusion, l'augmentation d'incidence du cancer de la prostate est multifactorielle, en lien essentiellement avec l'âge, l'ethnie et l'alimentation. Le lien avec des facteurs infectieux a été exploré mais en l'état actuel des connaissances, aucune conclusion claire ne peut être apportée. Le lien avec les expositions professionnelles est difficile à mettre en évidence car il est nécessaire de tenir compte du (des) produit(s), mais également de la dose utilisée et du temps d'exposition. Les données de recueil sont souvent incomplètes et imprécises malgré des efforts importants pour réduire ces incertitudes. Néanmoins, il apparaît que l'exposition à certains pesticides, en particulier chez les applicateurs et les employés des usines de production de pesticides, serait responsable d'un risque accru de cancer de la prostate, mais actuellement, ce facteur n'est pas statistiquement indépendant des autres facteurs de risque. Ces résultats suggèrent cependant que l'interaction gènes-environnement devrait être explorée.

Bibliographie

ACQUAVELLA J, OLSEN G, COLE P, IRELAND B, KANEENE J, et coll. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998, **8** : 64-74

ADAMI HO, KUPER H, ANDERSSON SO, BERGSTROM R, DILLNER J. Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, **12** : 872-875

ALAVANJA MC, SANDLER DP, MCMASTER SB, ZAHM SH, MCDONNELL CJ, et coll. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 362-369

ALAVANJA MC, SAMANIC C, DOSEMECI M, LUBIN J, TARONE R, et coll. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 2003, **157** : 800-814

ALAVANJA MC, SANDLER DP, LYNCH CF, KNOTT C, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31** (suppl 1) : 39-45

ARMSTRONG BG, KAZANTZIS G. Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium workers: a case control study. *Br J Ind Med* 1985, **42** : 540-545

BLAIR A, ZAHM SH, PEARCE NE, HEINEMAN EF, FRAUMENI JF JR. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 209-215

BOERS D, ZEEGERS MP, SWAEN GM, KANT I, VAN DEN BRANDT PA. The influence of occupational exposure to pesticides, polycyclic aromatic hydrocarbons, diesel exhaust, metal dust, metal fumes, and mineral oil on prostate cancer: a prospective cohort study. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 531-537

CAROZZI F, LOMBARDI FC, ZENDRON P, CONFORTINI M, SANI C, et coll. Association of human papillomavirus with prostate cancer: analysis of a consecutive series of prostate biopsies. *Int J Biol Markers* 2004, **19** : 257-261

CARTER BS, BEATY TH, STEINBERG GD, CHILDS B, WALSH PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 3367-3371

CHARLES LE, LOOMIS D, SHY CM, NEWMAN B, MILLIKAN R, et coll. Electromagnetic fields, polychlorinated biphenyls, and prostate cancer mortality in electric utility workers. *Am J Epidemiol* 2003, **157** : 683-691

CLARK LC, DALKIN B, KRONGRAD A, COMBS GF JR, TURNBULL BW, et coll. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998, **81** : 730-734

DE ROOS A, BLAIR A, RUSIECKI J, HOPPIN J, SVEC M, et coll. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 49-54

GANN PH, HENNEKENS CH, MA J, LONGCOPE C, STAMPFER MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996, **88** : 1118-1126

GIOVANNUCCI E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91** : 317-331

GRONBERG H, ISAACS SD, SMITH JR, CARPTEN JD, BOVA GS, et coll. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA* 1997, **278** : 1251-1255

HILL P, WYNDER EL, GARBACZEWSKI L, GARNES H, WALKER AR. Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 1979, **39** : 5101-5105

HSING AW, REICHARDT JK, STANCZYK FZ. Hormones and prostate cancer: current perspectives and future directions. *Prostate* 2002, **52** : 213-235

KAZANTZIS G, LAM TH, SULLIVAN KR. Mortality of cadmium-exposed workers. A five-year update. *Scand J Work Environ Health* 1988, **14** : 220-223

KELLER-BYRNE JE, KHUDER SA, SCHAUB EA. Meta-analyses of prostate cancer and farming. *Am J Ind Med* 1997, **31** : 580-586

KLEIN EA, THOMPSON IM, LIPPMAN SM, GOODMAN PJ, ALBANES D, et coll. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenum and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *J Urol* 2001, **166** : 1311-1315

KOLONEL LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, **23** : 72-81

KOLONEL LN, YOSHIZAWA CN, HANKIN JH. Diet and prostatic cancer: a case-control study in Hawaii. *Am J Epidemiol* 1988, **127** : 999-1012

KOLONEL LN, NOMURA AM, COONEY RV. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91** : 414-428

KORODI Z, DILLNER J, JELLUM E, LUMME S, HALLMANS G, et coll. Human papillomavirus 16, 18, and 33 infections and risk of prostate cancer: a Nordic nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 2952-2955

KRISHNADASAN A, KENNEDY N, ZHAO Y, MORGENSTERN H, RITZ B. Nested case-control study of occupational chemical exposures and prostate cancer in aerospace and radiation workers. *Am J Ind Med* 2007, **50** : 383-390

KRISTAL AR, LAMPE JW. Brassica vegetables and prostate cancer risk: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 2002, **42** : 1-9

KRISTAL AR, STANFORD JL, COHEN JH, WICKLUND K, PATTERSON RE. Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 887-892

LEITZMANN MF, STAMPFER MJ, WU K, COLDITZ GA, WILLETT WC, GIOVANNUCCI EL. Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003, **95** : 1004-1007

LEWIS DR, SOUTHWICK JW, OUELLET-HELLSTROM R, RENCH J, CALDERON RL. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect* 1999, **107** : 359-365

LYNCH SM, RUSIECKI JA, BLAIR A, DOSEMECI M, LUBIN J, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to cyanazine in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1248-1252

MAHAJAN R, BONNER MR, HOPPIN JA, ALAVANJA MC. Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006a, **114** : 1205-1209

MAHAJAN R, BLAIR A, LYNCH CF, SCHROEDER P, HOPPIN JA, SANDLER DP, ALAVANJA MC. Fonofos exposure and cancer incidence in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006b, **114** : 1838-1842

MILLS PK, YANG R. Prostate cancer risk in California farm workers. *J Occup Environ Med* 2003, **45** : 249-258

NORRISH AE, FERGUSON LR, KNIZE MG, FELTON JS, SHARPE SJ, JACKSON RT. Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91** : 2038-2044

NTAIS C, POLYCARPOU A, IOANNIDIS JP. Association of the CYP17 gene polymorphism with the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003a, **12** : 120-126

NTAIS C, POLYCARPOU A, IOANNIDIS JP. Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003b, **12** : 1395-1402

PARKIN DM, WHELAN SJ, FERLAY J, TEPPO L, THOMAS DB. Cancer incidence in five continents. 2003, VIII

PAVUK M, CERHAN JR, LYNCH CF, SCHECTER A, PETRIK J, et coll. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere* 2004, **54** : 1509-1520

PLATZ EA, HELZLSOUER KJ, HOFFMAN SC, MORRIS JS, BASKETT CK, COMSTOCK GW. Prediagnostic toenail cadmium and zinc and subsequent prostate cancer risk. *Prostate* 2002, **52** : 288-296

POTTI A, PANWALKAR AW, LANGNESS E. Prevalence of pesticide exposure in young males (</= 50 years) with adenocarcinoma of the prostate. *J Carcinog* 2003, **2** : 4

PRINCE MM, RUDER AM, HEIN MJ, WATERS MA, WHELAN EA, et coll. Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1508-1514

PURDUE MP, HOPPIN JA, BLAIR A, DOSEMECI M, ALAVANJA MC. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **120** : 642-649

RITCHIE JM, VIAL SL, FUORTES LJ, GUO H, REEDY VE, SMITH EM. Organochlorines and risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med* 2003, **45** : 692-702

RITCHIE JM, VIAL SL, FUORTES LJ, ROBERTSON LW, GUO H, et coll. Comparison of proposed frameworks for grouping polychlorinated biphenyl congener data applied to a case-control pilot study of prostate cancer. *Environ Res* 2005, **98** : 104-113

ROSENBLATT KA, CARTER JJ, IWASAKI LM, GALLOWAY DA, STANFORD JL. Serologic evidence of human papillomavirus 16 and 18 infections and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, **12** : 763-768

ROSS RK, PIKE MC, COETZEE GA, REICHARDT JK, YU MC, et coll. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Res* 1998, **58** : 4497-4504

RUSIECKI JA, DE ROOS A, LEE WJ, DOSEMECI M, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 1375-1382

RUSIECKI JA, HOU L, LEE WJ, BLAIR A, DOSEMECI M, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2006, **118** : 3118-3123

SAMANIC C, RUSIECKI J, DOSEMECI M, HOU L, HOPPIN JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to dicamba in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1521-1526

SCHAID DJ, MCDONNELL SK, BLUTE ML, THIBODEAU SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998, **62** : 1425-1438

SEIDLER A, HEISKEL H, BICKEBOLLER R, ELSNER G. Association between diesel exposure at work and prostate cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 486-494

SEVERI G, MORRIS HA, MACINNIS RJ, ENGLISH DR, TILLEY W, et coll. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, **15** : 86-91

SHANEYFELT T, HUSEIN R, BUBLEY G, MANTZOROS CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000, **18** : 847-853

SILVERA SA, ROHAN TE. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 2007, **18** : 7-27

SORAHAN T, WATERHOUSE JA. Mortality study of nickel-cadmium battery workers by the method of regression models in life tables. *Br J Ind Med* 1983, **40** : 293-300

STANFORD JL, OSTRANDER EA. Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, **23** : 19-23

STEWART RE, DENNIS LK, DAWSON DV, RESNICK MI. A meta-analysis of risk estimates for prostate cancer related to tire and rubber manufacturing operations. *J Occup Environ Med* 1999, **41** : 1079-1084

SUTCLIFFE S, GIOVANNUCCI E, GAYDOS CA, VISCIDI RP, JENKINS FJ, et coll. Plasma antibodies against Chlamydia trachomatis, human papillomavirus, and human herpesvirus type 8 in relation to prostate cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, **16** : 1573-1580

TAYLOR ML, MAINOUS AG 3RD, WELLS BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med* 2005, **37** : 506-512

TERRY PD, ROHAN TE, WOLK A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 2003, **77** : 532-543

VALERI A, DRELON E, PAISS T, VOGEL W, DE PETRICONI R, et coll. Genetic analysis of familial prostatic cancer: localization of a gene predisposing to prostatic cancer (PCaP) on chromosome 1q 42.2-43. *Prog Urol* 1999, **9** : 680-688

VAN DEN BRANDT PA, ZEEGERS MP, BODE P, GOLDBOHM RA. Toenail selenium levels and the subsequent risk of prostate cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, **12** : 866-871

VAN MAELE-FABRY G, WILLEMS JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2003, **60** : 634-642

VAN MAELE-FABRY G, WILLEMS JL. Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2004, **77** : 559-570

VAN MAELE-FABRY G, LIBOTTE V, WILLEMS J, LISON D. Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control* 2006, **17** : 353-373

VLAJINAC HD, MARINKOVI JM, ILI MD, KOCEV NI. Diet and prostate cancer: a case-control study. *Eur J Cancer* 1997, **33** : 101-107

WEST DW, SLATTERY ML, ROBISON LM, FRENCH TK, MAHONEY AW. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 1991, **2** : 85-94

ZEEGERS MP, KIEMENEY LA, NIEDER AM, OSTRER H. How strong is the association between CAG and GGN repeat length polymorphisms in the androgen receptor gene and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, **13** : 1765-1771

ZHAO XY, FELDMAN D. The role of vitamin D in prostate cancer. *Steroids* 2001, **66** : 293-300

44

Polymorphismes génétiques et interactions gènes-environnement

Les facteurs de risque du cancer de la prostate identifiés avec certitude sont l'origine ethnique et les antécédents familiaux. Les formes familiales représentent environ 20 % des cas. Une transmission de caractère mendélien serait retrouvée dans environ 5 % des cas.

Dans les années 2000, des locus pour des gènes de prédisposition au cancer de la prostate ont été identifiés sur le chromosome 1 tels HPC1 (*Hereditary Prostate Cancer 1*) (Xu et coll., 2000), PcaP (*Predisposing for Prostate cancer*) (Cancel-Tassin et coll., 2001). Plusieurs autres locus pour des gènes de prédisposition héréditaire ont ensuite été mis en évidence sur d'autres chromosomes (dont le chromosome X), soulignant l'hétérogénéité génétique de la maladie et son mode de transmission autosomique dominant. Certains gènes candidats ont été étudiés dans les locus de prédisposition sans que l'on puisse définir clairement un gène dont les mutations seraient en cause.

Des études épidémiologiques ont montré une association avec d'autres cancers (sein, cerveau, lymphomes) suggérant des gènes de prédisposition communs (Valeri et coll., 2000).

Polymorphismes génétiques

Un certain nombre d'études se sont intéressées aux polymorphismes pouvant être associés au cancer de la prostate (tableau 44.I). Plusieurs de ces polymorphismes touchent des gènes impliqués dans les régulations hormonales, la réparation de l'ADN et dans les processus de détoxification, trois fonctions indispensables à l'adaptation de l'individu à son environnement. Ainsi, face à une exposition donnée, le risque de développer un cancer peut varier d'un individu à l'autre à cause de ces polymorphismes. Cette notion de polymorphisme est donc capitale pour une meilleure évaluation de l'influence de l'environnement sur l'incidence du cancer de la prostate.

Tableau 44.I : Exemples de polymorphismes pouvant être liés au cancer de la prostate (d'après Cussenot et Cancel-Tassin, 2004)

Gène (symbole/locus)	Polymorphisme(s) associé(s)
Récepteur des androgènes (AR)/Xq11-13	Répétition CAG (< 18-23 répétitions) Répétition GGC (< 16 répétitions)
5α-réductase de type 2 (SRD5A2)/2p23	Répétition TA (18 répétitions) A49T V89L (effet protecteur du génotype Leu/Leu)
CYP3A4 (cytochrome P450)/7q22	CYP3A4-V
17α-hydroxylase (CYP17)/10q24-25	CYP17-A2
3β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (HS D3B2)/1p13	B2-C759G
3β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (HS D3B1)/1p13	B1-N367T
Aromatase (CYP19)/15q21	STRP-intron 4 (allèle 171 pb)
Récepteur α des œstrogènes (ESR)/6q25.1	Répétition GGGA- intron 1 (allèle avec un nombre de répétitions différent de 5) C10T (génotype C/C)
Catéchol-O-méthyltransférase (COMT)/22q11.21-q11.23	Génotype G/A
(CYP1A1)/15q22-24	Msp1 (génotype Val/Val) 3801T > C 2455A > G
(CYP1B1)/2p22-21	Leu 432 Val (génotype Val/Val)
(CYP2D6)/22q13	Allèle B *low activity*
(CYP2E1)/10q24.3-qter	Polymorphisme DraI (génotype DD)
Glutathion-S-transférase M1 (GSTM1)/1p13	Génotype $^{-/-}$
Glutathion-S-transférase P1 (GSTP1)/11q13	Génotype *null* homozygote
Glutathion-S-transférase M3 (GSTM3)/1p13.3	Génotype B/B
N-acétyl-transférase type 1 (NAT-1)/8p23	NAT1*10 *higher activity*
N-acétyl-transférase type 2 (NAT-2)/8p23	NAT2 *slow acetylator*
NADPH quinone oxydoréductase (NQO1)/16q22	Génotype *null* homozygote
Interleukine 8 (IL8)/4q12-13	IL8-251 (effet protecteur du génotype TT)
Interleukine 10 (IL10)/1q31-32	IL10-1082 (génotype AA)
Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-3 (IGFBP-3)/7p13-12	-202bpA/C promoteur (allèle C) (augmente le risque de développer un cancer plus agressif)
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)/6p12	VEGF-1154 (effet protecteur du génotype AA)-460bpC/T-promoteur (génotype TT)
Transforming Growth Factor-β1 (TGF-β1)/19q13.2	L10P
Endostatine (COL18A1)/21q22.3	D10 4N
Cyclin-Dependent Kinase inhibitor 1A (CDKN 1A)/6p21.2	20bp 3' C/T (allèle T)
Cyclin-Dependent Kinase inhibitor 1B (CDKN 1B)/12p13.1-p12.	V109G (génotype VV)
Vitamine D receptor (VDR)/12q12-14	Fok1 (allèle f) Répétition polyA (> 18 répétitions) Polymorphisme TaqI (allèle T)
Ostéocalcine (BGLAP)/1q25q31	Polymorphisme HindIII (effet protecteur du génotype CC)
Protéine P53 (TP53)/17p13.1	Effet protecteur du génotype Pro/pro au codon 72

La recherche de polymorphisme associé au cancer de la prostate a porté sur les enzymes clés du métabolisme des androgènes et des œstrogènes ainsi que sur les récepteurs à ces hormones (revue dans Cussenot et Cancel-Tassin, 2004).

D'autres études ont tenté de mettre en évidence un lien entre la survenue d'un cancer de la prostate et des polymorphismes de gènes impliqués dans l'inflammation ou des mécanismes de cancérogenèse. Parmi ceux-ci, les polymorphismes du gène du récepteur de la vitamine D et des glutathion-S-transférases ont été particulièrement étudiés.

Polymorphismes affectant les fonctions d'enzymes de détoxification

Il existe des polymorphismes au niveau des gènes codant les enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques. Ces polymorphismes peuvent être associés à des activités enzymatiques variables.

Ainsi, les activités enzymatiques de la stéroïde hydroxylase, CYP3A4, une enzyme de phase I, sont affectées par des polymorphismes. L'enzyme CYP3A4 est exprimée principalement au niveau du foie, de l'estomac, et à un degré moindre au niveau de la glande mammaire et de la prostate. Cette enzyme est impliquée dans le métabolisme de plus de 50 % des médicaments prescrits, dans le métabolisme et l'activation de cancérogènes exogènes et dans la désactivation oxydative de la testostérone.

Le gène *CYP3A4* est localisé en 7q21-3, s'étend sur 13 exons et code pour une protéine membranaire de 57 kDa. Il existe 78 variations de séquences décrites ou polymorphismes décrites au niveau de la région promotrice, de la région d'activation en amont (*enhancer*), de la région codante, de la région 3' non traduite, et enfin au niveau des régions introniques. Certains de ces polymorphismes peuvent amener à une réduction de l'oxydation de la testostérone, conduisant à une plus grande biodisponibilité en dihydrotestostérone, l'androgène le plus actif. Le variant CYP3A4*1B, SNP (A/G) en position –392 est un facteur de risque de cancer de la prostate chez les hommes ayant déjà une hypertrophie bénigne de la prostate. Fréquent chez les Afro-Américains, il serait associé à des cancers de la prostate de grade et de stade supérieurs à ceux retrouvés en présence de l'allèle non muté. Cependant, il n'y a pas de données dans la littérature sur un éventuel lien entre polymorphisme CYP3A4, facteurs environnementaux et cancer de la prostate. Les polymorphismes touchant CYP3A4 auraient plutôt un impact sur le métabolisme de molécules thérapeutiques comme les agents de chimiothérapie et par conséquent un impact sur la réponse clinique à certains traitements anticancéreux.

Polymorphismes et environnement

Parmi les polymorphismes affectant le gène *GSTP1* codant pour la gluthation-S-transférase π1, la transition A–G en position 313 de l'exon 5 du gène *GSTP1* qui remplace l'isoleucine en position 105 par une valine au niveau du site actif, affecte les activités enzymatiques de la GSTP1 ainsi que la spécificité vis-à-vis des substrats. L'activité enzymatique du variant Val105 est 5 fois plus grande que celle du variant Ile vis-à-vis du benzo[a]pyrène-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide (BPDE), un métabolite des hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée de cigarette. Une étude a montré que chez les fumeurs, le génotype Ile/Ile serait associé à un risque plus élevé de cancer de la prostate par rapport au génotype Val/Val ou Val/Ile. Dans cette étude, une augmentation du risque de cancer de la prostate a été rapportée avec le génotype Ile/Ile par rapport à d'autres génotypes (OR = 1,21 ; IC 95 % [0,61-2,38]). Chez les fumeurs, ce risque de cancer de la prostate est fortement augmenté en présence des allèles Ile (OR = 4,09 ; IC 95 % [1,25-13,25]) (tableau 44.II) (Mao et coll., 2004).

Tableau 44.II : Tabac, génotype *GSTP1* et risque de cancer de la prostate (d'après Mao et coll., 2004)

Génotype	Fumeurs	Cas, n (%)	Contrôles, n (%)	OR ajusté (IC 95 %) combiné	OR ajusté (IC 95 %) par génotype
Val/Val ou Ile	Non	22 (18,0)	30 (22,2)	1,00	1,00
Val/Val ou Ile	Oui	44 (36,1)	35 (25,9)	0,81 (0,31–2,13)	0,81 (0,31–2,13)
Ile/Ile	Non	22 (18,0)	53 (39,3)	0,55 (0,19–1,62)	1,00
Ile/Ile	Oui	34 (27,9)	17 (12,6)	2,01 (0,67–6,02)	4,09 (1,25–13,55)
Interaction				4,52 (1,07–19,17) p = 0,04	

Selon une autre étude, le polymorphisme Val105 et une forte exposition à des hydrocarbures en milieu professionnel augmentent le risque de cancer de la prostate (OR = 1,85 ; IC 95 % [1,19-2,89]) (Rybicki et coll., 2006).

Un autre polymorphisme affectant les enzymes de détoxification et impliqué dans le cancer de la prostate concerne les gènes codant pour la N-acétyl-transférase 1 et 2. Ces enzymes de phase II assurent la conversion des arylamines hétérocycliques en ions nitrénium électrophiles de formule $R_2N{:}^+$ hautement carcinogènes. Treize variants alléliques NAT2* ont été reliés à une capacité de N-acétylation et leur association génère deux phénotypes NAT2, dits « acétyleur lent » et « acétyleur rapide ». L'association phénotype « acétyleur rapide » et tabac augmente le risque de cancer de la prostate (OR = 3,43 ; IC 95 % [1,68-7,02] ; p < 0,001) (Srivastava et Mittal, 2005). Cependant, aucune association n'a été décrite entre la présence de ces polymorphismes, le tabac passif et l'augmentation du risque de cancer de la prostate.

Génétique, infection virale et cancer de la prostate

Des associations entre la région 1q24-25 du chromosome 1, appelée HPC1, et le cancer de la prostate ont été rapportées par plusieurs auteurs et confirmées par l'ICPCG, *International Collaboration on Prostate Cancer Genetics* (Smith et coll., 1996 ; Grönberg et coll., 1997 ; Xu, 2000 ; Xu et coll., 2001).

Le gène *RNASEL* est un des gènes candidats présents au niveau de la région HPC1. Il code pour la RNAse L, une endoribonucléase constitutivement exprimée et activée par les 2'-5'-oligoadénylates (2-5A) produits par clivage de l'ATP par des synthétases induites par l'interféron suite à une infection virale. L'endonucléase RNAse L intervient ainsi dans les activités proapoptotiques et antivirales du système de l'interféron 2-5A par la dégradation des molécules d'ARN virales. L'association du locus HPC1 au gène *RNASEL* suggère que la RNAse L inhibe directement ou indirectement une ou plusieurs étapes de la tumorigenèse prostatique.

Des polymorphismes Glu265X, Arg462Gln et Asp541Glu touchant la région codante de ce gène ont été décrits (Carpten et coll., 2002 ; Casey et coll., 2002 ; Rökman et coll., 2002 ; Wang et coll., 2002 ; Nakazato et coll., 2003 ; Rennert et coll., 2005 ; Noonan-Wheeler et coll., 2006). Le variant RNAse L « Gln462 » exhiberait une activité enzymatique trois fois inférieure à celle du variant normal « Arg462 ». Cependant, l'impact de ces polymorphismes sur le risque de cancer de la prostate est discuté (Wiklund et coll., 2004 ; Maier et coll., 2005 ; Li et Tai, 2006). Ces observations suggèrent que des différences au sein des populations étudiées ou des facteurs environnementaux comme des infections virales pourraient moduler l'impact de *RNASEL* sur la tumorigenèse prostatique. Selon cette hypothèse, l'association d'altérations génétiques au niveau du locus HPC1 au cancer de la prostate pourrait refléter une susceptibilité augmentée à un agent viral (Silverman, 2007).

Ainsi, des séquences nucléotidiques virales ont été recherchées dans des échantillons de cancer de la prostate exprimant soit le variant RNAse L normal Arg462, soit le variant Gln462, par la technologie de puces à ADN contenant la plupart des séquences nucléotidiques conservées des virus touchant l'homme, les animaux, les plantes et les bactéries (Wang et coll., 2002 et 2003 ; Urisman et coll., 2006 ; Dong et coll., 2007). Environ 40 % des cancers de la prostate homozygotes pour l'allèle Arg462Gln contiennent des séquences virales correspondant au génome d'un nouveau gammarétrovirus appelé XMRV, très proche des virus de la leucémie murine MuLV. Les séquences rétrovirales sont retrouvées dans moins de 2 % des tumeurs prostatiques ayant au moins une copie de l'allèle sauvage.

Par ailleurs, d'après les résultats d'analyses par hybridation *in situ*, les cellules épithéliales cancéreuses prostatiques ne seraient pas infectées, l'infection virale toucherait préférentiellement les cellules du stroma tumoral. Il s'agit

de la première description de ce type de rétrovirus chez l'homme. Aussi, ces données sont une validation du concept que la RNAse L joue bien un rôle antiviral chez l'homme, et ouvrent sur de nouvelles perspectives de recherche. Cependant, il reste à démontrer que l'infection par XMRV est bien à l'origine du cancer de la prostate dans les familles HPC1 et à déterminer le mécanisme moléculaire de la tumorigenèse induite.

En conclusion, il est possible de déterminer le risque individuel de développer une maladie si l'exposition aux agents environnementaux est suffisamment forte et documentée. Cependant, le calcul de ce risque se complique si l'exposition aux agents environnementaux est faible ou ambiguë. C'est dans ce deuxième contexte que les études épidémiologiques visant à évaluer les interactions gènes-environnement évoluent, expliquant le faible nombre d'études démontrant un lien fort entre un phénotype particulier, une exposition à un agent environnemental et un risque augmenté de cancer de la prostate.

Bibliographie

CANCEL-TASSIN G, LATIL A, VALÉRI A, MANGIN P, FOURNIER G, et coll. PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur J Hum Genet* 2001, **9** : 135-142

CARPTEN J, NUPPONEN N, ISAACS S, SOOD R, ROBBINS C, et coll. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet* 2002, **30** : 181-184

CASEY G, NEVILLE PJ, PLUMMER SJ, XIANG Y, KRUMROY LM, et coll. RNASEL Arg462Gln variant is implicated in up to 13% of prostate cancer cases. *Nat Genet* 2002, **32** : 581-583

CUSSENOT O, CANCEL-TASSIN G. Genetic susceptibility to prostate cancer. *Med Sci (Paris)* 2004, **20** : 562-568

DONG B, KIM S, HONG S, DAS GUPTA J, MALATHI K, KLEIN EA, et coll. An infectious retrovirus susceptible to an interferon antiviral pathway from human prostate tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, **104** : 1655-1660

GRÖNBERG H, XU J, SMITH JR, CARPTEN JD, ISAACS SD, et coll. Early age at diagnosis in families providing evidence of linkage to the hereditary prostate cancer locus (HPC1) on chromosome 1. *Cancer Res* 1997, **57** : 4707-4709

LI H, TAI BC. RNASEL gene polymorphisms and the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2006, **12** : 5713-5719

MAIER C, HAEUSLER J, HERKOMMER K, VESOVIC Z, HOEGEL J, et coll. Mutation screening and association study of RNASEL as a prostate cancer susceptibility gene. *Br J Cancer* 2005, **92** : 1159-1164

MAO GE, MORRIS G, LU QY, CAO W, REUTER VE, et coll. Glutathione S-transferase P1 Ile105Val polymorphism, cigarette smoking and prostate cancer. *Cancer Detection and Prevention* 2004, **28** : 368-374

NAKAZATO H, SUZUKI K, MATSUI H, OHTAKE N, NAKATA S, YAMANAKA H. Role of genetic polymorphisms of the RNASEL gene on familial prostate cancer risk in a Japanese population. *Br J Cancer* 2003, **89** : 691-696

NOONAN-WHEELER FC, WU W, ROEHL KA, KLIM A, HAUGEN J, et coll. Association of hereditary prostate cancer gene polymorphic variants with sporadic aggressive prostate carcinoma. *Prostate* 2006, **66** : 49-56

RENNERT H, BERCOVICH D, HUBERT A, ABELIOVICH D, ROZOVSKY U, et coll. A novel founder mutation in the RNASEL gene, 471delAAAG, is associated with prostate cancer in Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 2002, **71** : 981-984

RENNERT H, ZEIGLER-JOHNSON CM, ADDYA K, FINLEY MJ, WALKER AH, et coll. Association of susceptibility alleles in ELAC2/HPC2, RNASEL/HPC1, and MSR1 with prostate cancer severity in European American and African American men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 949-957

RÖKMAN A, IKONEN T, SEPPALA EH, NUPPONEN N, AUTIO V, et coll. Germline alterations of the RNASEL gene, a candidate HPC1 gene at 1q25, in patients and families with prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2002, **70** : 1299-1304

RYBICKI BA, NESLUND-DUDAS C, NOCK NL, SCHULTZ LR, EKLUND L, et coll. Prostate cancer risk from occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons interacting with the GSTP1 Ile105Val polymorphism. *Cancer Detect Prev* 2006, **30** : 412-422

SILVERMAN RH. A scientific journey through the 2-5A/RNase L system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007, **18** : 381-388

SMITH JR, FREIJE D, CARPTEN JD, GRÖNBERG H, XU J, et coll. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996, **274** : 1371-1374

SRIVASTAVA DS, MITTAL RD. Genetic polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene, and susceptibility to prostate cancer: a pilot study in north Indian population. *BMC Urol* 2005, **6** : 5-12

URISMAN A, MOLINARO RJ, FISCHER N, PLUMMER SJ, CASEY G, et coll. Identification of a Novel Gammaretrovirus in Prostate Tumors of Patients Homozygous for R462Q RNASEL Variant. *PLoS Pathog* 2006, **2** : e25

VALERI A, FOURNIER G, MORIN V, MORIN JF, DRELON E, et coll. Early onset and familial predisposition to prostate cancer significantly enhance the probability for breast cancer in first degree relatives. *Int J Cancer* 2000, **86** : 883-887

WANG D, URISMAN A, LIU YT, SPRINGER M, KSIAZEK TG, et coll. Viral discovery and sequence recovery using DNA microarrays. *PLoS Biol* 2003, **1** : E2

WANG D, COSCOY L, ZYLBERBERG M, AVILA PC, BOUSHEY HA, et coll. Microarray-based detection and genotyping of viral pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, **99** : 15687-15692

WANG L, MCDONNELL SK, ELKINS DA, LI Z, KAMOTO T, KINOSHITA H, et coll. Analysis of the RNASEL gene in familial and sporadic prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2002, **71** : 116-123

WIKLUND F, JONSSON BA, BROOKES AJ, STRÖMQVIST L, ADOLFSSON J, et coll. Genetic analysis of the RNASEL gene in hereditary, familial, and sporadic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004, **10** : 7150-7156

XU J, ZHENG SL, CHANG B, SMITH JR, CARPTEN JD, et coll. Linkage of prostate cancer susceptibility loci to chromosome 1. *Hum Genet* 2001, **108** : 335-345

XU J. Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24–25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Am J Hum Genet* 2000, **66** : 945-957

Principaux constats et propositions

Le cancer de la prostate touche l'homme de plus de 50 ans. C'est le premier cancer urologique et également le premier cancer chez l'homme en termes d'incidence devant le cancer du poumon dans les pays développés. Il s'agit presque toujours d'un adénocarcinome développé aux dépens des acini. Les autres formes sont rares, de l'ordre de 3 %.

Il n'existe pas actuellement de modèles moléculaires pertinents de cancérogenèse prostatique. De multiples altérations sont responsables d'un dérèglement progressif des fonctions cellulaires corrélées au stade, au grade et à l'évolution tumorale. L'expression des gènes androgénodépendants est modifiée.

Augmentation de l'incidence

Il existe des taux élevés dans les pays développés et à niveau de vie égal, les populations noires d'origine africaine semblent avoir un risque élevé, les asiatiques un risque faible.

En France, on estime à un peu plus de 40 000 le nombre de nouveaux cas en 2000. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 75,3 pour 100 000. L'incidence augmente très rapidement avec l'âge. Pour les sujets âgés de 75 ans, le taux d'incidence est 10 fois plus élevé.

L'incidence a très fortement augmenté au cours des deux dernières décennies sans diminution pour la période la plus récente. Entre 1975 et 2000, l'augmentation annuelle moyenne du taux d'incidence est de 5,33 % par an. Cette augmentation de l'incidence doit être mise en relation avec l'évolution des techniques diagnostiques et en particulier de la diffusion du dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA).

Le taux de décès standardisé par âge est globalement de 38,1 pour 100 000 habitants. Il est faible avant 65 ans (2,4) et très élevé au-delà (multiplié par 100). En 2004, on a dénombré 9 100 décès par cancer de la prostate en France métropolitaine. Ces décès représentent 3,5 % de la mortalité générale des hommes. Entre 1974 et 2004, les taux de décès ont eu, contrairement aux effectifs de décès, tendance à diminuer légèrement. Cette baisse a été davantage marquée pour les moins de 65 ans.

Facteurs de risque suspectés

L'augmentation d'incidence du cancer de la prostate est multifactorielle, en lien essentiellement avec l'âge, l'ethnie et l'alimentation. Le lien avec les expositions professionnelles est difficile à mettre en évidence car il est nécessaire de tenir compte du produit, mais également de la dose utilisée et du temps d'exposition, données qui sont difficiles à recueillir.

De nombreuses études ont recherché un lien avec l'exposition aux pesticides. L'exposition à certains pesticides, en particulier chez les applicateurs et les employés des usines de production, serait responsable d'un risque accru de cancer de la prostate. Il semble que les herbicides ne majorent pas le risque de cancer de la prostate. Actuellement, le facteur « pesticides » n'est pas statistiquement indépendant des autres facteurs de risque. En particulier, une association est mise en évidence chez les personnes exposées ayant une histoire familiale de cancer de la prostate.

Pour la première fois une étude a montré une relation dose-réponse forte entre exposition aux PCB et mortalité par cancer de la prostate. Il s'agit d'une cohorte de travailleurs, employés dans deux usines américaines qui produisent des condensateurs et considérés comme fortement exposés aux PCB entre 1939 et 1977. La mortalité par cancer a été étudiée jusqu'en 1998. Une matrice emploi-exposition semi-quantitative a été utilisée pour estimer l'exposition cumulée aux PCB. Du fait du caractère persistant des PCB, ces résultats suggèrent de poursuivre les recherches dans ce domaine.

D'autres facteurs ont été étudiés : le cadmium, l'arsenic, les fumées de diesel, différents produits chimiques présents dans l'environnement des travailleurs du nucléaire et de l'aérospatiale. Les études ne sont pas concordantes et ne permettent pas de conclure à un risque avéré ni même suspecté.

Des études ont été conduites pour explorer le rôle d'agents infectieux trouvés dans les maladies sexuellement transmissibles. Un risque significatif de cancer de la prostate plus élevé est montré pour toute MST, gonorrhée et infections à papillomavirus (certains types).

Interaction gènes-environnement

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre cancer de la prostate et certains polymorphismes touchant des gènes impliqués dans les régulations hormonales, la réparation de l'ADN et dans les processus de détoxification, trois fonctions indispensables à l'adaptation de l'individu à son environnement. Ainsi, face à une exposition donnée, le risque de développer un cancer peut varier d'un individu à l'autre à cause de ces polymorphismes. Cette notion de polymorphisme est donc capitale pour une meilleure

évaluation de l'influence de l'environnement sur l'incidence du cancer de la prostate.

Certains des polymorphismes du gène *CYP3A4* peuvent amener à une réduction de l'oxydation de la testostérone, conduisant à une plus grande biodisponibilité en dihydrotestostérone. Cependant, il n'y a pas de données dans la littérature sur un éventuel lien entre polymorphisme *CYP3A4*, facteurs environnementaux et cancer de la prostate. Les polymorphismes touchant *CYP3A4* auraient plutôt un impact sur le métabolisme de molécules thérapeutiques comme les agents de chimiothérapie et par conséquent un impact sur la réponse clinique à certains traitements anticancéreux.

D'autres polymorphismes affectant les fonctions de détoxification associés au cancer de la prostate concernent le gène *GSTP1* codant pour la gluthation-S-transférase π1. Le polymorphisme Val105 et une forte exposition à des hydrocarbures en milieu professionnel augmentent le risque de cancer de la prostate. Un autre polymorphisme affectant les enzymes de détoxification et impliqué dans le cancer de la prostate concerne les gènes codant pour la N-acétyl-transférase 1 et 2. L'association phénotype « acétyleur rapide » et tabac augmente le risque de cancer de la prostate. Cependant, aucune association n'a été décrite entre la présence de ces polymorphismes, le tabac passif et l'augmentation du risque de cancer de la prostate.

Recommandations

Les facteurs de risque du cancer de la prostate identifiés avec certitude sont l'origine ethnique et les antécédents familiaux. Les formes familiales représentent environ 20 % des cas. Une transmission de caractère mendélien serait retrouvée dans environ 5 % des cas. Des locus pour des gènes de prédisposition au cancer de la prostate ont été identifiés sur différents chromosomes. Certains gènes candidats ont été étudiés dans les locus de prédisposition sans que l'on puisse définir clairement un gène dont les mutations seraient en cause. Des études épidémiologiques ont montré une association avec d'autres cancers (sein, cerveau, lymphomes) suggérant des gènes de prédisposition communs.

Par ailleurs, des polymorphismes touchant des gènes impliqués dans les régulations hormonales, la réparation de l'ADN et dans les processus de détoxification, ont été associés au cancer de la prostate. À ce jour, il y a peu d'études démontrant un lien entre un phénotype particulier, une exposition à un agent environnemental et un risque augmenté de cancer de la prostate. Les études doivent être poursuivies pour déterminer cette interaction en particulier pour l'exposition aux pesticides.

Des modèles toxicologiques doivent être développés pour évaluer l'effet de certaines substances comme le cadmium (Cd) et l'arsenic (As) : stress

oxydatif conduisant à des dommages de l'ADN, activation d'oncogènes, inhibition de l'apoptose ou diminution de la réparation de l'ADN endommagé, modifications des voies de signalisation intracellulaire.

Des recherches sont nécessaires, en particulier des études de cohorte, pour étayer l'hypothèse d'un rôle de l'infection dans le cancer de la prostate et l'interaction avec des susceptibilités génétiques.

Par ailleurs, il est important de renforcer les recherches sur les facteurs génétiques de sensibilité aux expositions environnementales et les interactions gène–environnement. La forte incidence du cancer de la prostate en Guadeloupe et en Martinique par rapport à celle observée en France métropolitaine, suggère l'implication de facteurs génétiques, environnementaux et des interactions gène-environnement. Des études complémentaires comparant cette forte incidence insulaire à celle observée chez la population antillaise vivant en France métropolitaine permettraient de mieux comprendre l'étiologie du cancer de la prostate dans ces deux départements, et de mettre en exergue le rôle des expositions environnementales éventuellement modulées par la susceptibilité génétique.

X

Cancer de la thyroïde

45

Classification histologique et pathologie moléculaire[41]

L'expertise s'intéresse aux cancers différenciés développés à partir des cellules épithéliales thyroïdiennes (les thyrocytes) responsables de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. Ceci concerne, pour l'essentiel, les cancers papillaires (*Papillary Thyroid Carcinoma* ou PTC) et, à un moindre degré, les cancers vésiculaires ou folliculaires (*Follicular Thyroid Carcinoma* ou FTC). Sont exclus de l'expertise, les cancers médullaires (*Medullary Thyroid Carcinoma* ou MTC) développés à partir des cellules C sécrétant la calcitonine.

Anatomie et physiopathologie thyroïdienne

La glande thyroïde présente des caractéristiques uniques par plusieurs aspects : son architecture, d'abord, faite d'un épithélium refermé sur lui-même en follicule clos enfermant, dans la lumière folliculaire, une matière amorphe, la colloïde (figures 45.1 et 45.2).

Par ailleurs, la thyroïde est une glande endocrine, par la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes (3,5,3'-triiodothyronine ou T3 et 3,5,3',5'-tetraiodothyronine ou T4), mais aussi exocrine par la sécrétion dans la lumière folliculaire de plusieurs protéines dont la prohormone thyroïdienne la thyroglobuline ou Tg. La cellule thyroïdienne est parcourue d'un intense trafic de protéines impliquant le pôle apical de la cellule faisant face à la colloïde et le pôle basal en contact avec le tissu de soutien et les vaisseaux sanguins. La thyroïde constitue un tissu capable d'effectuer le transport intracellulaire, l'exocytose, l'endocytose et la transcytose de protéines et d'ions. Il permet aussi l'observation dans un milieu bien défini, la colloïde, de phénomènes biochimiques extracellulaires.

41. Le groupe d'experts remercie le Docteur Bernard Caillou (Chef de service d'histopathologie, Institut Gustave-Roussy) pour la relecture critique de ce chapitre et ses suggestions.

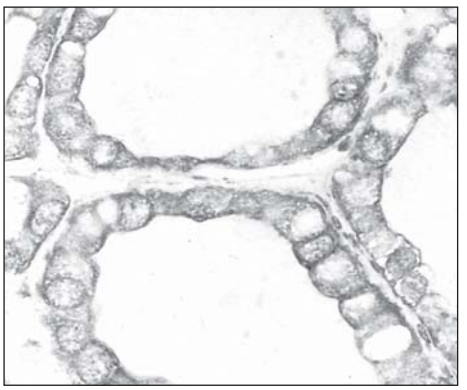


Figure 45.1 : Follicule thyroïdien (coupe histologique)

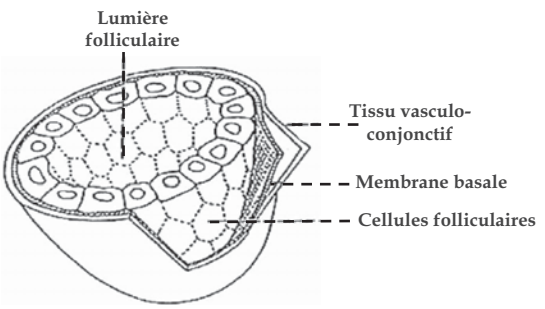


Figure 45.2 : Follicule thyroïdien (dessin)

Hormonosynthèse thyroïdienne

L'hormonosynthèse fait appel à la thyroperoxydase (TPO) et à un système générateur d'H_2O_2, la NADPH oxydase thyroïdienne (THOX). Ces composés permettent l'iodation de résidus de tyrosine de la Tg pour former des résidus de monoiodotyrosine (MIT) et de diiodotyrosine (DIT), puis le couplage de certains de ces résidus pour former T3 et T4 qui sont ensuite libérées par protéolyse.

Ce phénomène implique la capture de l'iode au pôle basal grâce à un cotransporteur Na^+/I^- (NIS) puis son passage dans la lumière folliculaire grâce à un deuxième transporteur situé au pôle apical.

Après synthèse et maturation, la Tg est sécrétée avec des protéines chaperonnes dans la colloïde alors que la TPO et la THOX, protéines membranaires, sont localisées sur la membrane apicale. Les phénomènes d'oxydation ont lieu à l'extérieur de la cellule dans la lumière folliculaire. La Tg est ensuite endocytée pour atteindre les lysosomes où elle est complètement dégradée. T3 et T4 sont sécrétées au niveau de la membrane baso-latérale alors que MIT et DIT sont désiodées et l'iode recyclé. Cet ensemble de phénomènes est sous le contrôle de la TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) dont l'effet

s'exerce par l'intermédiaire d'un récepteur à sept segments transmembranaires localisé sur la membrane basale. La fonction thyroïdienne est inhérente à ce trafic intense. Elle dépend aussi de nombreuses interactions entre protéines dont le caractère est modulé par les modifications post-traductionnelles, glycosylation, sulfatation et oxydations notamment, qu'elles subissent.

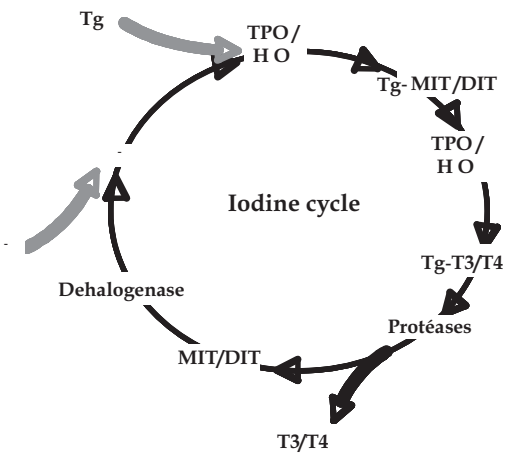


Figure 45.3 : Mécanismes biochimiques de l'hormonosynthèse

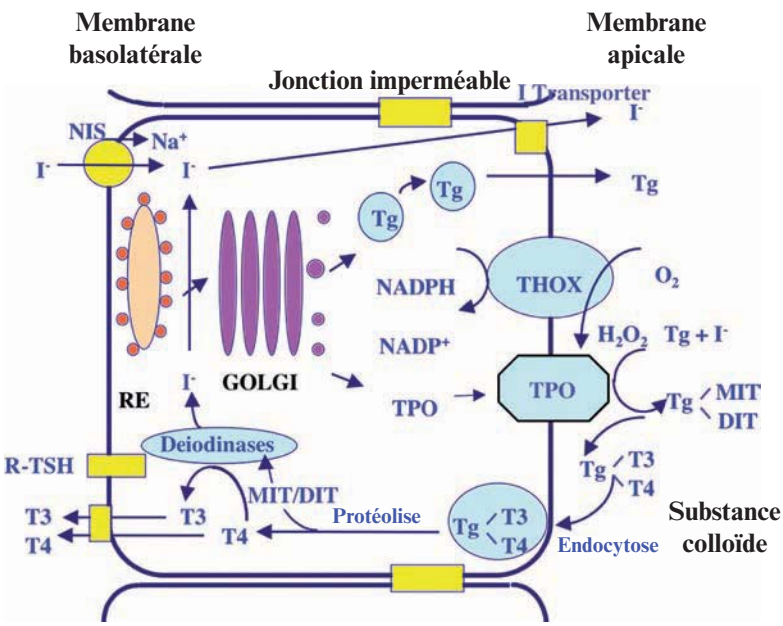


Figure 45.4 : Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes

DIT : diiodotyrosine ; MIT : monoiodotyrosine ; NIS : cotransporteur Na^+/I^- ; RE : réticulum endoplasmique ; Tg : thyroglobuline ; TPO : thyroperoxydase ; THOX : NADPH oxydase thyroïdienne

Formation de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène

La synthèse des hormones fait appel à des réactions chimiques qui impliquent le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et la thyroperoxydase. Ceux-ci interviennent dans la liaison de l'iode sur la Tg (étape d'iodation) puis dans le couplage des iodotyrosines pour former les iodothyronines (étape de couplage). Les interactions entre TPO et H_2O_2 aboutissent également à la formation de radicaux libres.

Effets des radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène

Les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont les acteurs essentiels du stress oxydatif. En ce qui concerne les protéines, on sait qu'ils sont responsables de :
• modifications des acides aminés formant la chaîne peptidique. L'iodation des tyrosines représente une première modification de la Tg ; le couplage des tyrosines en est une deuxième ; la rupture de la tyrosine « donneuse » avec libération du peptide N-terminal (NTD) en est une autre ;
• polymérisation de la Tg et du fragment NTD ;
• fragmentation de la chaîne peptidique. Ceci survient par disparition de la tyrosine donneuse libérant le NTD de la Tg. Ce processus de fragmentation de la Tg a lieu aussi au niveau de plusieurs acides aminés.

Il est intéressant de souligner que les trois processus de modification pathogène des protéines participent à la physiologie de la thyroïde :
• la modification des tyrosines est à la base de l'hormonosynthèse ;
• la multimérisation permet le stockage de la Tg iodée en évitant une augmentation de la pression oncotique ;
• la fragmentation de la Tg iodée se fait *in vivo* ;
• la multimérisation et la fragmentation de la Tg font probablement partie des mécanismes de stockage et de recyclage de l'iode.

Un excès d'iode exacerbe la production de ces espèces chimiques et donne à la thyroïde un aspect histologique proche de celui du cancer.

Le stress oxydatif a des effets délétères bien connu sur la structure et la fonction des protéines et des acides nucléiques. Un tel organe ne serait pas « viable » si certaines de ses caractéristiques ne constituaient pas des parades aux effets du stress oxydatif :
• la première parade est le fait que les réactions chimiques de l'hormonosynthèse ont lieu dans la colloïde, donc hors des cellules épithéliales ; ceci explique que ces cellules ne soient pas rapidement détruites ;
• la deuxième parade est faite du très haut potentiel anti-oxydant de la thyroïde. Par exemple, la thyroïde est capable de concentrer, *ad libitum*, le sélénium au point d'en priver les sélénoenzymes cérébrales nécessaires à la transformation de la T4, prohormone, en T3, hormone active. Néanmoins,

l'équilibre entre l'hormonosynthèse et le stress oxydatif intrinsèque à cette synthèse est facilement perturbé ;
• troisième parade, le très faible potentiel de multiplication des thyrocytes sans lequel, les cellules peu endommagées se multiplieraient rapidement ;
• autre parade, le stress oxydatif qui agit sur les cellules normales, mais aussi, avec peut-être plus d'efficacité, sur les cellules déjà endommagées. Ceci pourrait entraîner leur destruction.

L'efficacité de ces parades apparaît insuffisante si on considère la pathologie de la glande.

Physiopathologie thyroïdienne

Le tableau 45.I présente, de manière simplifiée, une collection de données sur les affections thyroïdiennes, effectuée il y a un peu plus de 10 ans.

Tableau 45.I : Prévalences observées d'anomalies de la glande thyroïde (d'après Vanderpump et Tunbridge, 1996)

Anomalie	Mode de mise en évidence	%
Cancer	Reconnu et traité	0,3
	Autopsie systématique	2,0-30
Nodule	Reconnu et traité	5
	Examen clinique systématique	10
	Échographie systématique	30
Hypothyroïdie (femme)	Reconnue et traitée	1,5-2
	Recherchée et traitée	5,0-12
	Recherchée et infra clinique	8
Hypothyroïdie (homme)	Reconnue et traitée	0,1
	Recherchée et traitée	1,3
	Recherchée et infra clinique	3
Auto-anticorps circulants	Recherche systématique (femmes)	22
	Recherche systématique (hommes)	6
Infiltrats lymphocytaires	Autopsie (femmes)	22
	Autopsie (hommes)	6

Ce tableau distingue les anomalies « d'expression clinique » (reconnues et traitées) des anomalies dépourvues d'expression clinique et identifiées à l'aide d'une manœuvre systématique ayant valeur de dépistage, au cours d'une autopsie ou au décours d'une thyroïdectomie.

Malgré ses faiblesses sur le plan épidémiologique, ce tableau permet de faire plusieurs constatations :
• la majorité des anomalies thyroïdiennes n'a pas d'expression clinique ;
• les femmes, dans leur grande majorité, sont atteintes de troubles thyroïdiens, alors que les hommes le sont beaucoup plus rarement ;

• infra-clinique ou non, les maladies auto-immunes affecteraient 30 % de la population ;
• reconnus ou non, les nodules seraient présents chez 45 % de la population ;
• infra-clinique ou non, le cancer de la thyroïde affecterait 30 % de la population.

L'observation des caractéristiques de la physiologie et de la pathologie thyroïdiennes va dans le sens d'une morbidité étonnamment large affectant la thyroïde. Celle-ci apparaît ne fonctionner normalement que chez une minorité d'individus, des hommes le plus souvent.

Il est tentant de mettre en parallèle les maladies auto-immunes et la tumorigenèse thyroïdiennes avec le stress oxydatif inhérent à l'hormonosynthèse thyroïdienne et de les relier dans une relation de cause à effet. Ceci n'exclut évidemment pas l'implication de facteurs environnementaux dans la pathologie thyroïdienne comme cela est proposé dans les autres chapitres. L'un d'entre eux est, évidemment, l'apport alimentaire en iode qui conditionne l'homéostasie thyroïdienne.

Dans la mesure où la grande majorité des tumeurs thyroïdiennes, nodules bénins ou cancer, étaient le plus souvent ignorées, il faut accepter l'idée que l'évolution des méthodes diagnostiques (échographie et aspiration à l'aiguille fine suivie d'un examen cytologique) a eu pour conséquence une augmentation « artéfactuelle » de l'incidence des cancers thyroïdiens. Encore une fois, ceci n'exclut pas l'implication de facteurs environnementaux dans cette évolution de l'incidence des cancers de la thyroïde. On peut même considérer que le mode de prise en charge du cancer de la thyroïde est un facteur environnemental en soi.

Mécanismes généraux impliqués dans la tumorigenèse de la glande thyroïde

Facteurs environnementaux généraux

Le fonctionnement de la glande thyroïde est régulé de manière extrêmement fine et précise. Ceci permet de fournir aux tissus périphériques les quantités d'hormones thyroïdiennes (HT) adaptées aux circonstances. Cependant, la thyroïde soumise à l'influence de facteurs multiples de nature physique ou chimique et d'origine endogène ou exogène subit des perturbations importantes qui peuvent être accompagnées d'une agression du tissu thyroïdien. L'environnement impose une adaptation de la fonction de la thyroïde qui peut entraîner des effets délétères tels que dysfonctionnement, manifestations autoimmunes, destruction de la glande, cancers.

À des modifications du milieu extérieur telles que la chaleur, le froid, l'altitude, le régime alimentaire, les malnutritions, l'obésité…, la thyroïde répond par une adaptation de la synthèse et de la dégradation des HT, la dégradation de celles-ci étant sous le contrôle des cellules cibles de l'organisme. L'exposition à des conditions extrêmes induit donc des modifications dans l'homéostasie thyroïdienne, mais aussi un stress émotionnel avec des manifestations endocriniennes qui à leur tour peuvent modifier la fonction thyroïdienne. De plus, dans ces situations extrêmes, ce n'est pas la thyroïde, mais bien les organes « périphériques », et particulièrement le cerveau, qui subissent des troubles, pouvant à leur tour entretenir l'état de stress.

Minéraux

Plus complexes sont les mécanismes mis en jeu pour faire face à des apports excessifs ou à des carences en minéraux. De tous, l'iode est le plus important : substrat essentiel de la synthèse des HT, sa disponibilité a un impact direct sur la fonction thyroïdienne. D'autres halogènes peuvent intervenir à l'égal de plusieurs métaux.

Iode

Un excès d'iode conduit d'abord à une synthèse excessive des HT, accompagnée d'un « emballement » néfaste de la production de radicaux libres. Au dessus d'un certain niveau, on observe un blocage de l'organification de l'iodure et de la synthèse hormonale (effet Wolff-Chaikoff). Dans un troisième temps, il y a un phénomène d'échappement à ce blocage bientôt suivi d'une « désensibilisation » de la thyroïde à l'effet de la TSH. S'y ajoutent d'autres phénomènes qui concourent à une diminution de la production d'HT et à une dégradation de la glande. À terme, la fonction de la thyroïde redevient normale ; il n'en est probablement pas de même de sa structure qui reste partiellement dégradée. Il est important de souligner qu'un excès d'iode peut conduire à une thyrotoxicose ou à une hypothyroïdie accompagnée éventuellement d'un goitre. Le paradigme de ce phénomène complexe peut être observé au cours du traitement par l'Amiodarone ou Cordarone.

La carence en iode a pour conséquence directe une diminution de la synthèse hormonale et l'établissement d'un état d'hypothyroïdie. On assiste à une augmentation de la TSH circulante.

Autres halogènes

Le fluor et le brome peuvent jouer un rôle d'inhibiteur compétitif dans le métabolisme de l'iode. Ils peuvent aggraver les conséquences d'une carence en iode. Ceci n'est pas le cas du chlore ni de l'astate.

Métaux

Plusieurs métaux interfèrent avec la fonction thyroïdienne. Le calcium, le rubidium, le cobalt, le cadmium rentreraient dans cette catégorie selon des mécanismes mal avérés. Le lithium, utilisé en psychiatrie, exerce un effet qui va dans le sens d'une hypothyroïdie atypique ou, dans de rares cas à une hyperthyroïdie. C'est le sélénium qui est le plus intéressant à considérer. Sous la forme d'une séléno-cystéine, il intervient en tant qu'anti-oxydant par le biais d'enzymes présents en grande quantité dans les thyrocytes (GSH-Px et SOD, notamment). Il est aussi un composant d'autres enzymes dont les désiodases type I et II. D'autres métaux tels que le cuivre et le fer interviennent dans le stress oxydant.

Composés chimiques

De nombreux composés sont susceptibles de modifier l'homéostasie thyroïdienne. Une partie d'entre eux, seulement, agissent directement sur la thyroïde pour inhiber, par différents mécanismes, la synthèse des HT. D'autres interfèrent avec le transport, l'internalisation et le mécanisme d'action des HT. D'autres, enfin, perturbent la régulation de la thyroïde.

Dans tous les cas, on peut, éventuellement, observer une élévation de la TSH et, plus généralement, une augmentation de la stimulation de la thyroïde et un accroissement du stress oxydatif intrathyroïdien. Partant du principe déjà édicté, que toute stimulation de la glande thyroïde peut, directement (promotion du processus tumoral) ou indirectement (augmentation du stress oxydatif) intervenir dans l'apparition d'un cancer, la toxicologie moléculaire du cancer de la thyroïde s'avère un domaine extraordinairement vaste.

Présentation clinique des tumeurs

Si l'incidence des cancers de la thyroïde est plus élevée chez la femme que chez l'homme, ce phénomène est moins marqué que pour les tumeurs bénignes de la thyroïde. La présentation clinique habituelle est le diagnostic d'un nodule thyroïdien mobile à la déglutition. L'exploration clinique analyse les deux lobes et les aires ganglionnaires (jugulo-carotidiennes, occipitales et sus-claviculaires).

La nature du nodule peut être approchée par différentes méthodes :
• la scintigraphie (méthode historique) à l'iode 123 (^{123}I) ou au technetium 99m (^{99m}TC), analogue de la fixation des iodures, permet de distinguer les nodules chauds bénins des nodules froids qui peuvent être malins ;
• l'échographie visualise un nodule plein ou une nécrose tumorale et permet d'éliminer les rares kystes séreux. Elle a permis de découvrir un nombre important de cancers lors d'examens opportunistes ;

• la ponction à l'aiguille fine avec examen cytologique des frottis est un progrès mais ne donne pas de certitude en cas de résultat négatif (faux négatif) et il faut recourir à une biopsie si un doute persiste ;
• le cliché thoracique explore les aires ganglionnaires médiastinales et permet de rechercher une éventuelle métastase.

Une signature cytologique ou histologique est donc indispensable. L'examen microscopique extemporané, peropératoire, est une méthode puissante qui règle les problèmes diagnostique et thérapeutique en un seul temps mais nécessite une équipe entraînée et une infrastructure importante.

La classification TNM est peu employée en pratique (tableau 45.II). Elle tend à être remplacée par la classification pathologique (PTNM) établie après intervention chirurgicale sur les mêmes critères.

Tableau 45.II : Classification TNM

T (Tumeur primitive)
T0 : pas de tumeur palpable
T1 : tumeur unique limitée à un lobe ou à l'isthme, mobilité intacte, pas de déformation de la glande
T2 : tumeur unique ou multiple déformant la glande, mobilité intacte
T3 : tumeur dépassant la glande ou fixée ou avec infiltration périphérique
N (Adénopathies cervicales)
N0 : pas d'adénopathie palpable
N1 : un ou plusieurs ganglions, palpables, mobiles, homolatéraux
N2 : ganglions controlatéraux et/ou bilatéraux, mobiles
N3 : un ou plusieurs ganglions fixés
M (Métastases viscérales)
M0 : pas de métastase décelable
M+ : métastase décelée

La découverte d'un cancer de la thyroïde par une métastase n'est pas exceptionnelle, même si l'échographie a pris une importance considérable dans la détection. Les microcancers découverts *post mortem* sont fréquents.

Classification OMS

La classification des tumeurs malignes de la thyroïde repose essentiellement sur la classification établie en 1986 et en 2004 par l'OMS (Hedinger, 1986 ; Kleihues et Sobin, 2004). Les cancers de la thyroïde se distinguent en carcinomes bien différenciés, carcinomes moyennement ou peu différenciés et carcinomes anaplasiques.

Cancers bien différenciés

Les plus répandus sont les cancers papillaires (environ 80 % des cancers thyroïdiens). Ils se caractérisent par l'existence de formations papillaires associées à des altérations nucléaires caractéristiques (figure 45.5). Les structures papillaires sont bordées par une monocouche de cellules malignes s'adossant à un axe fibreux et vasculaire. Les noyaux ont fréquemment un aspect en « verre dépoli » (*ground glass*), un grand volume par rapport aux cellules normales, un contour irrégulier et des invaginations cytoplasmiques. Ces aspects caractéristiques sont essentiels dans l'interprétation des frottis d'aspiration par ponction. De nombreuses variantes architecturales ou cytologiques existent.

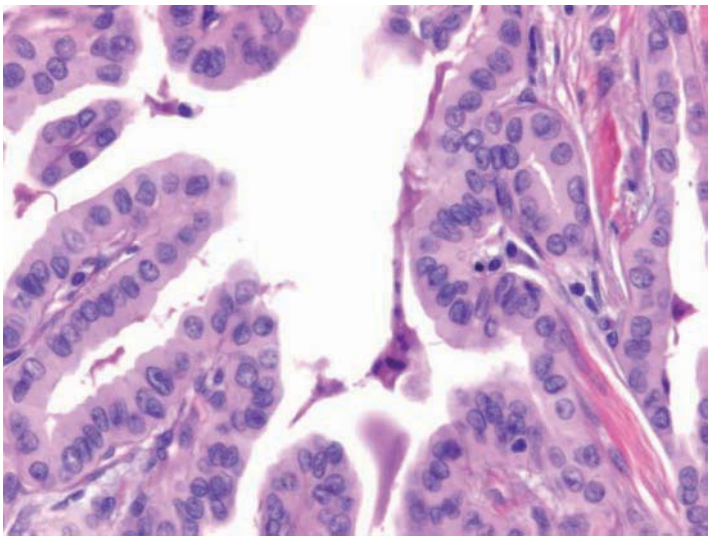


Figure 45.5 : Cancers papillaires

Les cancers vésiculaires ou folliculaires bien différenciés (figure 45.6) fabriquent de véritables structures folliculaires isolées les unes des autres et stockant dans leur lumière la thyroglobuline (colloïde). Cette forme, surtout dans sa variante encapsulée, présente souvent une grande difficulté de diagnostic en ce qui concerne l'affirmation de la malignité. Celle-ci est le plus souvent impossible à déterminer sur les cellules isolées obtenues par aspiration.
Cette classification identifie des variantes :

- les microcancers de diamètre $\leq$ 1 cm sont d'excellent pronostic ;
- dans ces formes histologiques, la présence de métastases ganglionnaires n'a pas de signification pronostique péjorative chez un malade correctement traité chirurgicalement ;
- l'aspect folliculaire encapsulé entraîne des problèmes de diagnostic histopathologique. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'infiltration de la capsule et d'embolies tumorales vasculaires souvent difficiles à affirmer.

Il faut souligner l'apport de plus en plus important des techniques d'immunohistochimie dans la classification des cancers de la thyroïde.

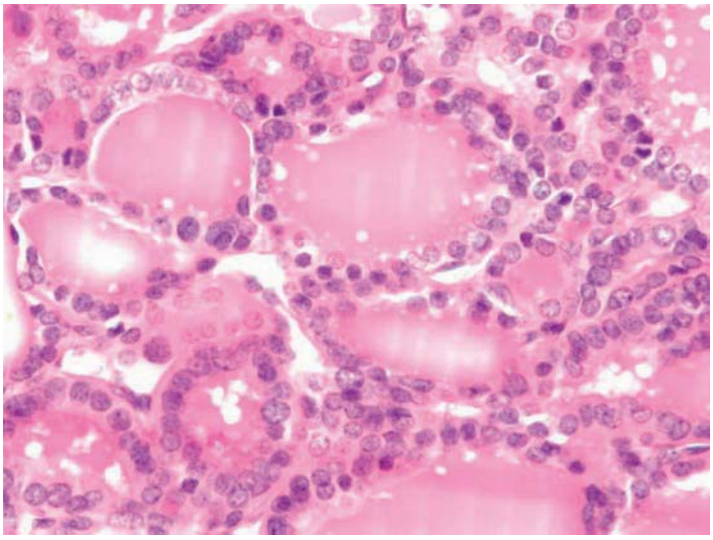


Figure 45.6 : Cancers vésiculaires

Cancers moyennement ou peu différenciés

Les cancers moyennement ou peu différenciés sont retrouvés chez la majorité des patients à mauvais pronostic. Ces formes histologiques d'individualisation relativement récente sont donc intéressantes à isoler. On peut décrire quatre sous-types histologiques : les cancers peu différenciés trabéculaires, insulaires, solides et microfolliculaires.

Cancers indifférenciés ou anaplasiques

L'expérience montre qu'il est souhaitable d'utiliser le terme « anaplasique » plutôt que le terme « indifférencié ». En effet, ce dernier terme s'accompagne souvent pour les cliniciens d'une confusion avec le terme « peu différencié ». Or, effectuer un diagnostic de cancer « indifférencié » ou « anaplasique » revient actuellement à prévoir pour le patient une survie de moins d'un an de façon quasi certaine alors que le diagnostic de cancer « peu différencié » correspond, le plus souvent, à des cas curables s'ils sont bien traités. Les cancers anaplasiques surviennent de façon brutale chez un patient âgé de plus de 45 ans, souvent à partir d'une tumeur bien différenciée papillaire ou folliculaire. Cette tumeur devient totalement anarchique avec pertes des caractères épithéliaux et prolifération de cellules géantes

isolées aux noyaux très déformés et dystrophiques. Ces cellules envahissent rapidement le tissu extra-thyroïdien et les organes de voisinage comme le larynx et la trachée.

Dans ce contexte, signalons que les formes longtemps décrites comme formes indifférenciées à petites cellules sont, en fait, soit des lymphomes malins, soit des cancers médullaires à cellules C.

Les tumeurs non épithéliales ou mésenchymateuses sont rares et souvent difficiles à différencier des cancers anaplasiques.

Évolution

La survie à 5 ans des formes différenciées est excellente, proche de l'espérance de vie normale pour les vésiculaires et de 80 % pour les papillaires (Tubiana et coll., 1985).

Le risque majeur est celui des métastases (squelette, poumon, mais jamais le foie). Le degré de différenciation des métastases peut être différent de celui des tumeurs primitives.

Le pronostic est nettement plus réservé pour les cancers peu différenciés (survie d'environ 50 % à 5 ans). Il est désastreux pour les cancers anaplasiques (espérance de vie chiffrée en mois).

Pathologie moléculaire

C'est le mérite des cytogénéticiens d'avoir attiré l'attention des spécialistes de la biologie moléculaire sur les anomalies du chromosome 10 dans les cancers papillaires de la thyroïde (Antonini et coll., 1989).

Les données présentées ci-dessous concernant les anomalies moléculaires observées dans les cancers de la thyroïde sont issues de deux publications (Kleihues et Sobin, 2004 ; Schlumberger, 2004).

Les réarrangements du récepteur de la tyrosine kinase (RET et TRK) constituent l'anomalie principale rencontrée dans les cancers papillaires de la thyroïde. Ils sont plus fréquents chez les sujets jeunes, en particulier après des irradiations thérapeutiques ou accidentelles sans présenter pour autant la moindre spécificité. Cette relation s'explique cependant assez bien en raison d'une cassure double-brin de l'ADN à l'origine d'un réarrangement RET/PTC. Le caractère exquis de la lésion pourrait être expliqué quelle que soit l'étiologie, par une proximité spatiale des loci chromosomiques contribuant à l'architecture des chromosomes.

Il existe plusieurs modalités de réarrangements RET/PTC par fusion du domaine de la tyrosine kinase (en 10q11-2) avec la séquence 5'terminale des différents gènes situés, en particulier en 10q. Le plus répandu est RET/PTC3. Tous conduisent à une expansion clonale et donc à une transformation néoplasique des cellules folliculaires.

RET/PC1 serait plus fréquent dans les micro-cancers et les tumeurs papillaires classiques alors que RET/PC3 prédomine dans les cancers papillaires solides et les cancers à « *tall cells* » assez évolutifs.

Les réarrangements incluant le gène *TRK* sont rencontrés dans environ 10 % des tumeurs papillaires. Ils impliquent eux aussi une brisure double brin. Ils résultent d'une fusion du domaine de la tyrosine kinase situé en 1q22, à des gènes TPM3 ou TPR sur 1q, ou TFG sur le chromosome 3. Après irradiation, TPM3 prédomine.

L'activation de l'un des 3 proto-oncogènes RAS intervient dans moins de 3 % des cancers thyroïdiens avec une prédominance (43 %) dans la variante folliculaire.

La mutation BRAF qui inverse la relation thymine-adénine a été observée dans 70 % des cancers papillaires de la thyroïde.

RET/PTC, BRAF ou RAS agissent tous sur l'activation de la cascade MAPK directement en relation avec le cycle cellulaire. Des réarrangements du *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (récepteurs activés par les inducteurs de la prolifération des péroxysomes) *gamma gene* (PPARγ) peuvent exister dans 25-30 % des cancers folliculaires.

Des aberrations du gène *TP53* sont observées dans 20 à 30 % des cas de cancers peu différenciés, ce qui suggère la possibilité d'une transformation vers une forme anaplasique.

Les anomalies rencontrées dans les cancers anaplasiques sont multiples en particulier sur tous les éléments du cycle cellulaire.

En conclusion, si les cancers radio-induits sont le plus souvent papillaires, des aspects vésiculaires ne sont pas exclus. Les anomalies moléculaires rencontrées sont essentiellement les réarrangements RET/PTC 1 et 3, RET/PTC/3 semblant être associé à une évolution tumorale plus active. Néanmoins, ces anomalies sont inconstantes et sont souvent observées dans les cancers thyroïdiens en général. Il n'existe, donc, pas de signature, ni histopathologique, ni moléculaire, prouvant l'étiologie radio-induite d'un cancer thyroïdien.

Deux mécanismes majeurs sont susceptibles de favoriser l'expression du processus de cancérisation des cellules épithéliales thyroïdiennes :
- promotion par stimulation excessive de la thyroïde par la TSH ;
- dégradation par surexpression du stress oxydatif nécessaire à la synthèse hormonale.

La solution pour contrecarrer ces mécanismes est le maintien de l'homéostasie thyroïdienne. Extrêmement simple dans son principe, elle n'est pas toujours facile à mettre en œuvre. Néanmoins, l'homéostasie thyroïdienne dépend, d'abord et avant tout, d'un apport alimentaire en iode adéquat (adultes 100 µg/j, enfants 150 µg/j et femmes enceintes 200 µg/j).

Bibliographie

ANTONINI P, VENUAT AM, LINARES G, CAILLOU B, BERGER R, PARMENTIER C. Translocation (7 ;10) (q35 ;21) in a differentiated papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer Genet Cytogenet* 1989, **41** : 139-144

HEDINGER C, WILLIAMS ED, SOBIN LH. Histological typing of thyroid tumours. Second edition. World Health Organization, Springer-Verlag, 1988

KLEIHUES P, SOBIN LH. Tumours of the thyroid and the parathyroid. *In* : Pathology and genetics of tumours of the endocrine organs. DELELLIS RA, LLOYD RV, HEITZ PU, ENG C (eds). World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyon, France, 2004 : 59-123

SCHLUMBERGER M. Molecular epidemiology of thyroid cancer. *Cancer Treat Res* 2004, **122** : 107-120

TUBIANA M, SCHLUMBERGER M, ROUGIER P, LAPLANCHE A, BENHAMOU E, et coll. Long term results and prognostic factors in patients with differentiated carcinoma. *Cancer* 1985, **55** : 794-804

VANDERPUMP MPJ, TUNBRIDGE WM. The epidemiology of thyroid diseases. *In* : The thyroid. BRAVERMEN LE, UTIGER RD (eds). Lippincott-raven Publishers, 1996 : 474-482

46

Incidence et évolution

Le cancer de la thyroïde est un cancer relativement rare, il est environ 2 à 3 fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme.

Incidence dans le monde

Les incidences les plus élevées sont observées chez les femmes originaires des Philippines qu'elles soient émigrées (19/100 000 chez les émigrées à Hawaï, et 12/100 000 en Californie) ou autochtones (9/100 000 dans le registre de Manille). On retrouve aussi des taux élevés dans des populations insulaires du Pacifique (Hawaï, Polynésie française, Nouvelle-Calédonie) ainsi qu'en Israël dans la population juive (9/100 000 chez les femmes). En Asie, les taux les plus élevés sont observés au Japon par le registre d'Hiroshima (10/100 000). En Europe, c'est en Islande que le cancer de la thyroïde est le plus fréquent (12,6/100 000 chez les femmes et 4/100 000 chez les hommes) (Parkin et coll., 2002).

Incidence en France

Avec 3 711 nouveaux cas estimés en 2000 dont 78 % survenant chez la femme, le cancer thyroïdien représente 1 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers et se situe au 17e rang chez l'homme et au 10e rang chez la femme. Les taux d'incidence standardisés sont de 2,2 chez l'homme et de 7,5/100 000 chez la femme : le *sex ratio* est de 0,3. En 2000, l'âge médian lors du diagnostic est de 52 ans chez l'homme et de 51 ans chez la femme (figure 46.1).

L'incidence diminue à partir de 65 ans chez les femmes et à partir de 75 ans chez les hommes. Cette diminution aux âges élevés sur les courbes transversales ne correspond pas nécessairement à une diminution du risque avec l'avancée en âge, mais à l'existence d'une augmentation du risque pour les cohortes nées dans les années les plus récentes.

Il existe une forte hétérogénéité géographique de l'incidence des cancers thyroïdiens en France, plus particulièrement pour la période récente. Les taux d'incidence les plus élevés ont été rapportés dans les départements du Tarn, du Calvados et de la Marne (autour de 10/100 000 chez les femmes), les moins élevés en Alsace (Bas-Rhin et du Haut-Rhin autour de 4/100 000) (Colonna et coll., 2002).

Dans les Dom-Tom, la situation est contrastée. L'incidence est très élevée en Nouvelle-Calédonie, spécialement chez les populations mélanésiennes (71,4/100 000 chez les femmes, et 10,4/100 000 chez les hommes) (Truong et coll., 2007) et élevée, mais dans une moindre mesure, en Polynésie Française (19,2/100 000 chez les femmes, et 4,6/100 000 chez les hommes) (de Vathaire et coll., 2000). En revanche, elle est plus faible en Martinique (4,0/100 000 chez les femmes, et 0,9/100 000 chez les hommes) (Dieye et coll., 2007), et dans l'Île de la réunion (1,3/100 000 chez les femmes et 0,4/100 000 chez les hommes).

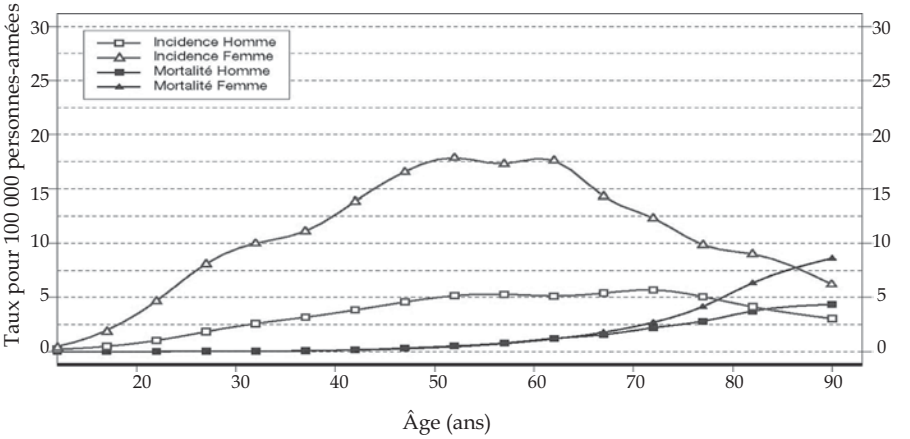


Figure 46.1 : Incidence et mortalité par âge estimées pour la France pour l'année 2000

Tendances de l'incidence dans le monde

L'existence de registres anciens en Europe du Nord a permis de mettre en évidence depuis plusieurs années une augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens (Hakulinen et coll., 1986). Pour la Norvège, l'augmentation observée entre les années 1955 à 1980 a été suivie d'une légère diminution durant les années 1980 (Glattre et coll., 1990). Ces registres disposent d'un recul suffisant pour réaliser des analyses par année de naissance. Les études

ainsi réalisées en Suède et en Norvège montrent que cette augmentation correspond à une augmentation régulière du risque par cohorte de naissance depuis le début du siècle (Petterson et coll., 1991 ; Akslen et coll., 1993). Le même phénomène est décrit pour l'Angleterre et le Pays-de-Galles pour la période 1962-1984 (Dos Santos et Sverdlow, 1993). Une étude publiée plus récemment par Lund (Lund et Galanti, 1999) montre pour la Suède et la Norvège une augmentation pour les cohortes nées entre 1945 et 1965, qui pourrait être expliquée par une exposition durant l'enfance aux retombées radioactives des essais nucléaires soviétiques entre les années 1950 et 1960. Pour ces cohortes, l'augmentation du risque semble avoir été assez rapide et paraît s'atténuer au fil du temps avec le vieillissement des sujets exposés.

Cette augmentation est confirmée pour des périodes plus récentes (Lundgren et coll., 2003 ; Reynolds et coll., 2005), elle s'observe aussi dans d'autres régions du monde : Australie, Canada, États-Unis (Haselkorn et coll., 2000 ; Liu et coll., 2001 ; Burgess, 2002). Pour les États-Unis, Davies et Welch (2006) montrent que l'augmentation importante de l'incidence (x2,4 entre 1973 et 2002) n'est due qu'à l'évolution des cancers papillaires, car l'incidence des autres types histologiques n'augmente pas. De plus, l'augmentation porte essentiellement sur les cancers de petites tailles (figure 46.2). Ces résultats associés à l'existence d'un réservoir important de tumeurs infra-cliniques confortent l'hypothèse d'une large participation de la détection des cancers infra-cliniques faiblement évolutifs à l'augmentation observée.

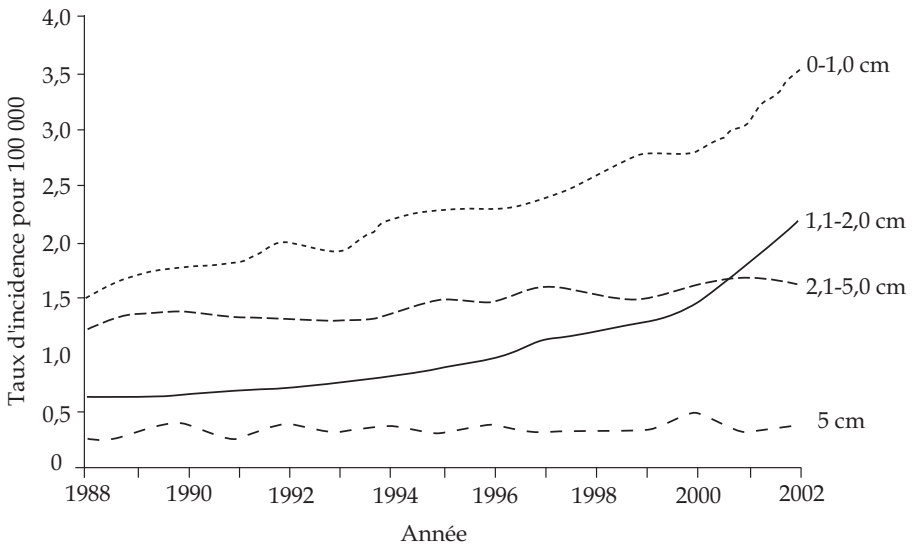


Figure 46.2 : Tendance chronologique de l'incidence des cancers thyroïdiens aux États-Unis en fonction de la taille tumorale (d'après Davies et Welch, 2006)

Tendances de l'incidence en France

En France, l'incidence du cancer thyroïdien a augmenté au cours des deux dernières décennies (figure 46.3). Entre 1978 et 2000, le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence est de +2,89 % pour les hommes et de +4,80 % pour les femmes. Cette augmentation prend une forme exponentielle à partir de la génération née en 1925. Elle est essentiellement due au cancer papillaire qui augmente de 8,1 % et 8,9 % par an respectivement chez l'homme et chez la femme sur toute la période. L'incidence des autres types histologiques est stable ou décroissante. Chez la femme, l'évolution de l'incidence diffère selon le département avec une augmentation moyenne annuelle sur la période 1982-1996 estimée à 7,5 % dans le département du Bas-Rhin et 17,8 % dans celui du Tarn. Chez l'homme, les variations sont moins importantes et non statistiquement significatives (Colonna et coll., 2002). Dans le même temps, la mortalité a diminué de manière régulière. Comme aux États-Unis, l'augmentation porte essentiellement sur les formes précoces (cancer de taille inférieure à 0,5 cm : +12 % annuel, et cancer de taille inférieure à 4 cm : +8,4 %) (figure 46.4) (Colonna et coll., 2007).

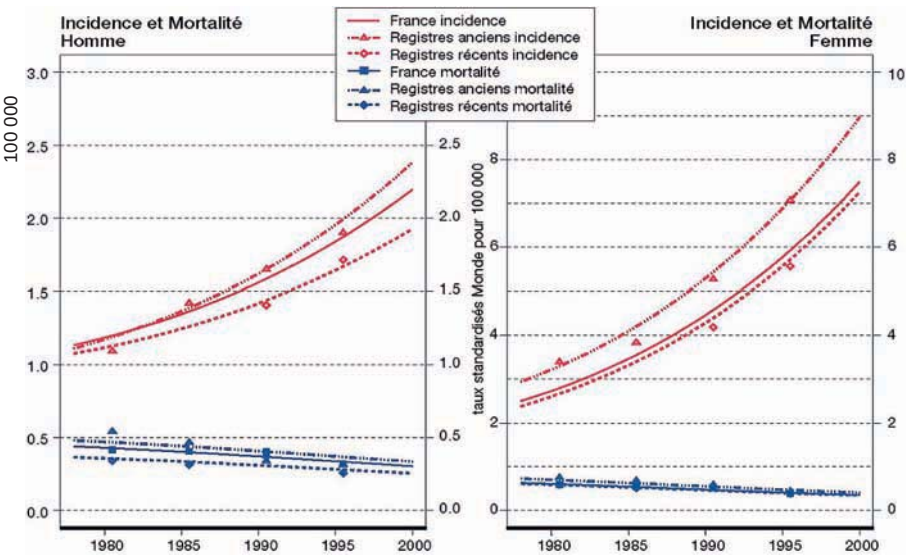


Figure 46.3 : Tendance chronologique de l'incidence des cancers thyroïdiens en France

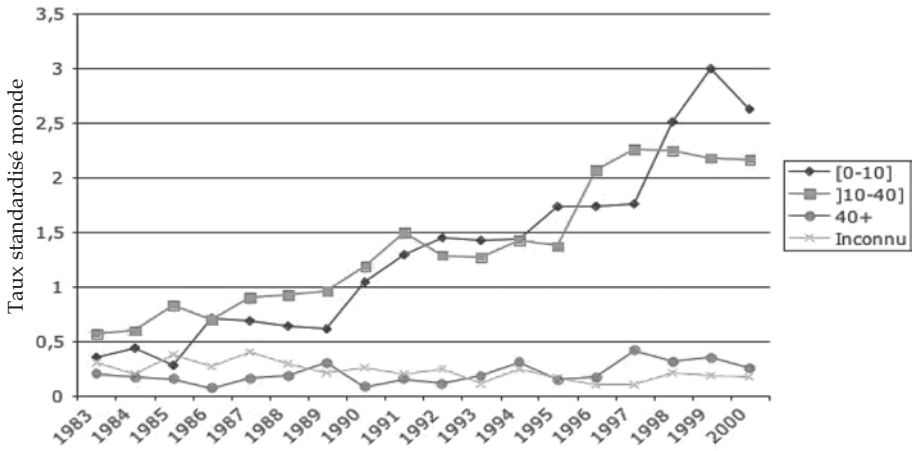


Figure 46.4 : Tendance chronologique de l'incidence des cancers thyroïdiens (papillaires et vésiculaires) en France en fonction de la taille tumorale

Bibliographie

AKSLEN LA, HALDORSEN T, THORESEN SO, GLATTRE E. Incidence pattern of thyroid cancer in Norway: influence of birth cohort and time period. *Int J Cancer* 1993, **53** : 183-187

BURGESS JR. Time trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002, **12** : 141-149

COLONNA M, GROSCLAUDE P, REMONTET L, SCHVARTZ C, MACE-LESECH J, et coll. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer* 2002, **38** : 1762-1768

COLONNA M, GUIZARD A, SCHVARTZ C, VELTEN M, RAVERDY N, et coll. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: A study of data from six cancer registries in France (1983-2000). *European Journal of Cancer* 2007, **43** : 891-900

DAVIES L, WELCH, H. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006, **295** : 2164-2167

DE VATHAIRE F, LE VU B, CHALLETON DE VATHAIRE C. Thyroid cancer incidence in French Polynesia between 1985 and 1995. Influence of atmospheric nuclear bomb tests performed at Mururoa and Fangataufa between 1966 and 1974. *Cancer Causes and Control* 2000, **11** : 59-63

DIEYE M, VERONIQUE-BAUDIN J, DRAGANESCU C, AZALOUX H. Cancer incidence in Martinique: a model of epidemiological transition. *Eur J Cancer Prev* 2007, **16** : 95-101

DOS SANTOS I, SWERDLOW AJ. Thyroid cancer epidemiology in England and Wales: time trends and geographical distribution. *Br J Cancer* 1993, **67** : 330-340

HAKULINEN T, ANDERSEN A, MALKER B, PUKKALA E, SCHOU G, TULINIUS H. Trends in cancer incidence in the Nordic countries. A collaborative study of the five Nordic Cancer Registries. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1986, **288** : 1-151

HASELKORN T, BERNSTEIN L, PRESTON-MARIN S, COZEN W, MACK WJ. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County, 1972-1995. *Cancer Causes and Control* 2000, **11** : 163-170

GLATTRE E, AKSLEN LA, THORESEN SO, HALDOREN T. Geographic patterns and trends in the incidence of thyroid cancer in Norway 1970-1986. *Cancer Detect Prev* 1990, **14** : 625-631

LIU S, SEMENCIW R, UGNAT AM, MAO Y. Increasing thyroid cancer in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001, **85** : 1335-1339

LUND E, GALANTI MR. Incidence of thyroid cancer in Scandinavia following fallout from atomic bomb testing: an analysis of birth cohorts. *Cancer Causes Control* 1999, **10** : 181-187

LUNDGREN CI, HALL P, EKBOM A, FRISELL J, ZEDENIUS J, DICKMAN PW. Incidence and survival of Swedish patients with differentiated thyroid cancer. *Int J Cancer* 2003, **106** : 569-573

MONTANARO F, PURY P, BORDONI A, LUTZ JM, SWISS CANCER REGISTRIES NETWORK. Unexpected additional increase in the incidence of thyroid cancer among a recent birth cohort in Switzerland. *Eur J Cancer Prevention* 2006, **15** : 178-186

PARKIN DM, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, INTERNATIONAL ASSOCIATION OF CANCER REGISTRIES. Cancer incidence in Five Continents. Vol VIII. IARC Sc. Publ. N° 155, Lyon, France, 2002

PETTERSSON B, ADAMI HO, WILANDER E, COLEMAN MP. Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type. *Int J Cancer* 1991, **48** : 28-33

REMONTET L, ESTEVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNNOY G, et coll. Cancer Incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2003, **51** : 3-30

REYNOLDS R, WEIR J, STOCKTON D, BREWSTER DH, SANDEEP TC, STRACHAN MW. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clinical Endocriniology* 2005, **62** : 156-162

TRUONG T, ROUGIERB Y, DUBOURDIEUC D, GUIHENNEUC-JOUYAUX C, ORSI L, et coll. Time trends and geographic variations for thyroid cancer in New Caledonia, a very high incidence area (1985-1999). *Eur J Cancer Prev* 2007, **16** : 62-70

47

Mortalité et évolution

En France, en 2004, on a dénombré 417 décès par cancer de la thyroïde pour l'ensemble de la population métropolitaine[42] (tableau 47.I). La part de ces décès dans la mortalité générale est très faible (0,08 %). Six décès sur dix concernent des femmes et trois quarts des décès surviennent après 65 ans.

Les taux de décès standardisés par âge sont proches chez les hommes et chez les femmes (respectivement 0,58 et 0,63 pour 100 000 habitants). Pour les décès survenant avant 65 ans, on constate cependant une surmortalité masculine (taux de décès augmenté de 30 % chez les hommes). La mortalité augmente fortement avec l'âge.

Le nombre de décès annuel a eu tendance à diminuer dans le temps (figure 47.1). Cette baisse a surtout concerné la période la plus récente (–12 % entre 1994 et 2004), alors qu'une stabilité des effectifs de décès a été observée de 1974 à 1984 et de 1984 à 1994 (tableau 47.II). Cette tendance s'explique essentiellement par l'évolution des décès féminins après 65 ans alors que, pour les autres catégories de population, on observe des évolutions sensiblement différentes : en ce qui concerne la période la plus récente (entre 1994 et 2004), on note ainsi une augmentation des effectifs de décès chez les hommes de plus de 65 ans, une stabilité pour les hommes de moins de 65 ans et au contraire une forte diminution du nombre de décès chez les femmes quel que soit l'âge.

Les taux de décès standardisés par âge ont fortement diminué entre 1974 et 1994 et ceci quel que soit le sexe et l'âge. La baisse a été cependant plus marquée chez les femmes (figure 45.2). En particulier, en ce qui concerne la période la plus récente (1994-2004), on observe une diminution de 30 % des taux de décès standardisés chez les femmes alors que le niveau des taux est resté stable chez les hommes.

L'analyse des disparités géographiques départementales met en évidence plusieurs zones de surmortalité mais les disparités diffèrent selon le sexe

42. Les données de mortalité française ont été fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm.

(figure 47.3 et 47.4). Pour les hommes, on note un gradient nord-sud de surmortalité, englobant la plupart des départements de l'est et du centre-est de l'hexagone. Les taux les plus élevés s'observent dans le Territoire de Belfort, la Marne, le Haut-Rhin, le Jura et la Haute-Marne. Parmi les départements du sud, la Drôme, le Vaucluse et le Languedoc-Roussillon ont des taux de décès au-dessus de la moyenne nationale. On observe une deuxième zone de surmortalité, allant du nord aux Hautes Pyrénées et une autre incluant le Calvados, l'Orne, la Sarthe et la Charente-Maritime.

Pour les femmes, on observe surtout un gradient croissant de surmortalité nord-sud, décalé vers le centre. Au départ des Ardennes, il rejoint les Hautes-Pyrénées, passant par la Nièvre, les départements d'Auvergne et de Midi-Pyrénées. Les départements les plus touchés sont le Cantal, les Hautes-Pyrénées et le Lot et Garonne. Les départements en sous-mortalité se situent plutôt dans l'ouest du pays.

Tableau 47.I : Effectif et taux de décès par cancer de la thyroïde selon le sexe et l'âge entre 1974 et 2004 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]	Nombre	Taux[a]
Deux sexes						
1974	488	1,05	144	0,37	344	4,99
1984	479	0,92	142	0,29	337	4,55
1994	471	0,80	120	0,24	351	4,01
2004	417	0,63	109	0,20	308	3,09
Hommes						
1974	152	0,76	71	0,37	81	3,06
1984	165	0,76	71	0,31	94	3,33
1994	147	0,59	62	0,26	85	2,49
2004	164	0,58	62	0,23	102	2,61
Femmes						
1974	336	1,20	73	0,36	263	6,03
1984	314	1,00	71	0,28	243	5,16
1994	324	0,91	58	0,23	266	4,83
2004	253	0,63	47	0,18	206	3,27

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

Tableau 47.II : Évolution des effectifs et des taux de décès par cancer de la thyroïde selon le sexe et l'âge entre 1974 et 2004 en France métropolitaine (d'après CépiDc-Inserm)

	Tous âges		< 65 ans		65 ans et +	
	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)	Évolution des effectifs (%)	Évolution des taux[a] (%)
Deux sexes						
1974-1984	−1,8	−12,4	−1,4	−21,6	−2,0	−8,8
1984-1994	−1,7	−13,0	−15,5	−17,2	4,2	−11,9
1994-2004	−11,5	−21,3	−9,2	−16,7	−12,3	−22,9
1974-2004	−14,5	−40,0	−24,3	−45,9	−10,5	−38,1
Hommes						
1974-1984	8,6	0,0	0,0	−16,2	16,0	8,8
1984-1994	−10,9	−22,4	−12,7	−16,1	−9,6	−25,2
1994-2004	11,6	−1,7	0,0	−11,5	20,0	4,8
1974-2004	7,9	−23,7	−12,7	−37,8	25,9	−14,7
Femmes						
1974-1984	−6,5	−16,7	−2,7	−22,2	−7,6	−14,4
1984-1994	3,2	−9,0	−18,3	−17,9	9,5	−6,4
1994-2004	−21,9	−30,8	−19,0	−21,7	−22,6	−32,3
1974-2004	−24,7	−47,5	−35,6	−50,0	−21,7	−45,8

[a] Taux pour 100 000 standardisés par âge (population de référence : France 1990)

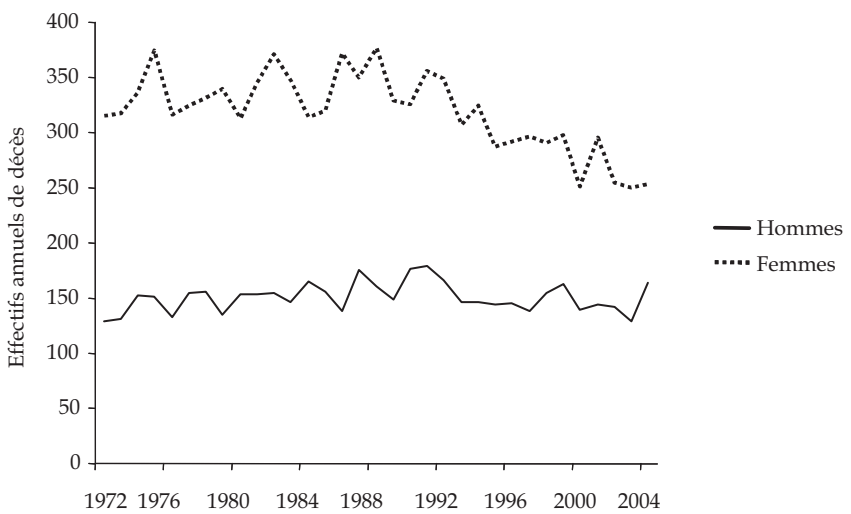


Figure 47.1 : Effectifs annuels de décès pour le cancer de la thyroïde (tous âges) entre 1972 et 2004 en France (d'après CépiDc-Inserm)

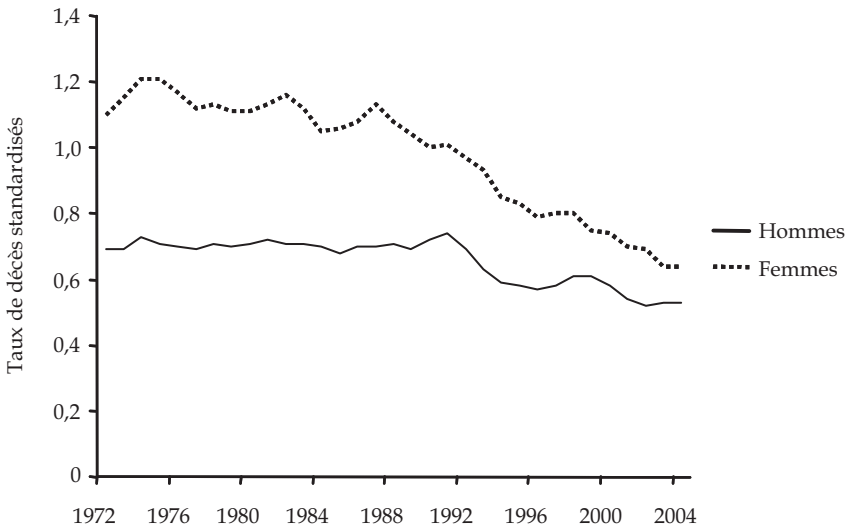


Figure 47.2 : Taux de décès standardisés pour le cancer de la thyroïde (tous âges) entre 1972 et 2004 en France (d'après CépiDc-Inserm)

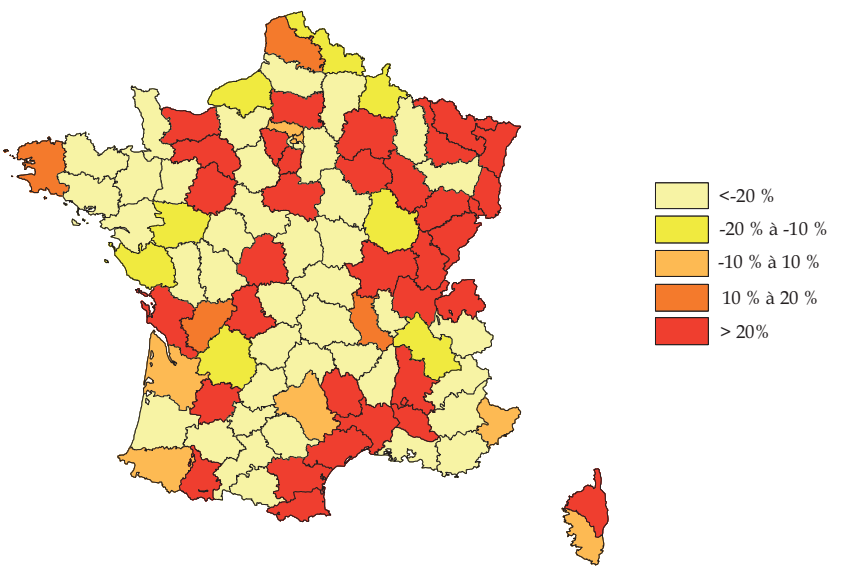


Figure 47.3 : Taux de décès standardisés chez les hommes (tous âges) pour le cancer de la thyroïde selon les départements en 2003 (d'après CépiDc-Inserm)

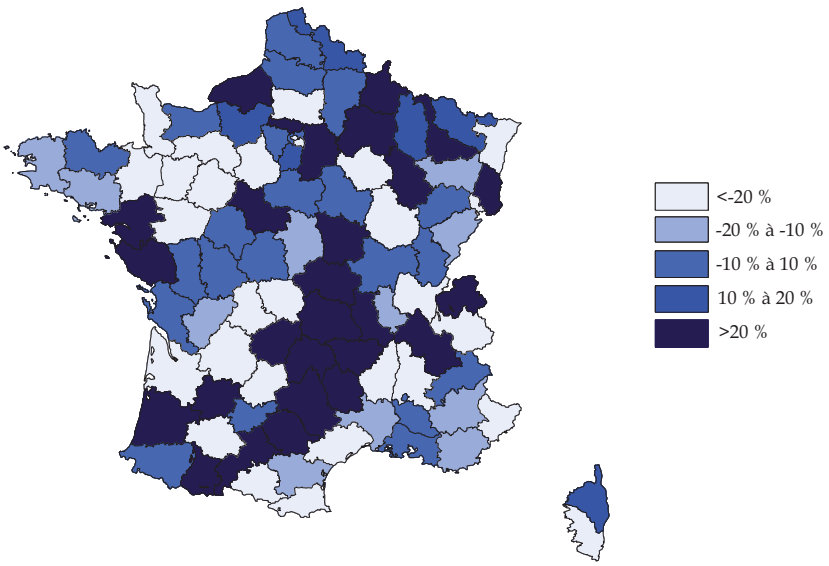


Figure 47.4 : Taux de décès standardisés chez les femmes (tous âges) pour le cancer de la thyroïde selon les départements en 2003 (d'après CépiDc-Inserm)

48

Facteurs de risque reconnus

L'augmentation du risque de cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants est aujourd'hui largement documentée. Les cancers dits radio-induits sont majoritairement de type papillaire et leur évolution naturelle est la même que celle des autres cancers thyroïdiens de même type histologique.

Le suivi de la population irradiée lors des bombardements de Hiroshima et Nagasaki, le dénombrement des cancers de la thyroïde en Ukraine, Biélorussie et Russie, chez les enfants et adolescents vivant dans les régions contaminées par l'accident de Tchernobyl, et le suivi des patients soumis à des irradiations externes ou internes dans le cadre médical ont permis de mieux évaluer, pour différents niveaux de doses, le risque de cancer de la thyroïde.

Le rapport de l'Unscear (2000), qui fait une synthèse des études épidémiologiques sur le sujet, concluait que la glande thyroïde est très sensible aux effets oncogènes de l'irradiation externe au cours de l'enfance et qu'une relation dose-réponse linéaire est compatible avec les données de la littérature. Depuis, les données provenant des études post-Tchernobyl ont permis de mieux estimer le risque après contamination aux iodes radioactifs. L'âge à l'exposition est un facteur important modifiant le risque de cancer avec une tendance forte à la diminution du risque lorsque l'âge à l'exposition augmente.

Cohorte de Hiroshima-Nagasaki

Après les bombardements de Hiroshima et Nagasaki, une cohorte constituée en 1950 a concerné 99 000 survivants qui avaient été exposés à de relativement faibles doses d'irradiation externe (en moyenne 0,2 Gy), mais avec un spectre large allant de 0 à plus de 4 Gy. Les informations fournies par ces deux bombardements répondent à une définition précise : il s'agit d'une irradiation unique et très brutale. Le colossal effort de reconstitution dosimétrique, actualisé en 2002 (Dosimétrie standardisée 2002 -D.S. 02), le recul de plus de 60 ans et des biais bien contrôlés (Pierce et coll., 2007) confèrent aux données recueillies chez les survivants une valeur exceptionnelle. Le bilan du dernier rapport sur l'étude des survivants en 2007 (Preston et coll., 2007)

faisait état de la survenue de 17 448 cancers au sein de la cohorte des 105 427 personnes suivies entre 1958 et 1998, dont environ 850 cancers (11 %) imputables aux radiations. Pour la thyroïde, le nombre de cancers observé était de 471, soit moins de 3 % des cancers observés (tableau 48.I). Contrairement à la publication de Thomson en 1994 (Thompson et coll., 1994), qui retrouvait un excès de risque de cancer de la thyroïde seulement pour les personnes âgés de moins de 14 ans à l'exposition, l'augmentation du risque en fonction de l'âge à l'exposition persistait pour les jeunes adultes, avec cependant un excès de risque divisé par 3 dans la catégorie 20-39 ans par rapport à la catégorie 0-9 ans.

Tableau 48.I : Excès de risque relatif (ERR) pour le cancer de la thyroïde selon la catégorie d'âge à l'exposition dans la cohorte de Hiroshima-Nagasaki (suivi d'incidence des cancers entre 1958 et 1998) (d'après Preston et coll., 2007)

	0-9 ans	10-19 ans	20-39 ans	40+
ERR	1,5 (0,47-3,9)	1,2 (0,50-2,5)	0,46 (0,11-1,1)	0,31 (–0,1-0,92)

ERR estimé à 1 Gy pour les catégories d'âge à l'exposition

Par ailleurs, outre les synthèses de Pierce et coll. (2007) et de Preston et coll. (2007), le document le plus techniquement complet concernant la radiocancérogenèse thyroïdienne est le travail de Imaizumi et coll. en 2006 (Imaizumi et coll., 2006). Une cohorte de 4 091 survivants appartenant à la vaste population régulièrement suivie tous les deux ans a accepté, sur la base du volontariat, un bilan thyroïdien poussé entre mars 2000 et février 2003. Le programme a inclus les nodules uniques et multiples. L'échographie a été réalisée systématiquement avec ponction cytologique de tout nodule d'un diamètre supérieur ou égal à un centimètre et établissement des résultats selon la classification de 1986 de l'OMS. La dosimétrie de 2002 (D.S. 02) a servi de référence.

Les résultats sont les suivants :
• 55 à 58 ans après les explosions, il existe une relation linéaire significative entre la prévalence des cancers thyroïdiens, mais aussi des nodules thyroïdiens bénins et la dose reçue ;
• les cancers observés sont presque exclusivement papillaires ;
• l'excès de risque est étroitement lié à l'âge au moment des irradiations de Hiroshima et Nagasaki et diminue avec l'augmentation de l'âge à l'exposition.

Les excès d'*odds ratio* par sievert (EOR/Sv) sont :
• pour tous les nodules pour une exposition avant l'âge de 9 ans : 3,83 ($p < 0,001$) ; entre 10 et 20 ans : 1,10 ($p < 0,001$) ; à 20 ans et plus : 0,42 ($p = 0,03$) ;

• pour les cancers avant 9 ans : 3,46 ($p < 0,001$) ; entre 10 et 20 ans : 1,49 ($p = 0,002$) ; à 20 ans et plus : 0,25 ($p = 0,57$) ;
• pour les nodules bénins avant 9 ans : 2,89 ($p < 0,001$) ; entre 10 et 20 ans : 0,83 ($p = 0,001$) ; 20 ans et plus : 0,25 ($p = 0,38$).

Ce travail consolide donc, avec une méthodologie rigoureuse, l'importance du risque pour une exposition au cours de l'enfance. Il insiste sur la surveillance à maintenir, surtout chez les sujets irradiés à un jeune âge, car l'excès de risque de cancer de la thyroïde peut subsister pendant des décennies, ce qui confirme les données de Shore et coll. (1985), Schneider et coll. (1993), Thomson et coll. (1994) et Preston et coll. (2003 et 2007).

Expositions médicales

L'utilisation des rayonnements ionisants dans le domaine médical (diagnostique, thérapeutique ou dans le cadre de l'exposition professionnelle) représente environ 41 % des expositions annuelles pour la population française (Billon et coll., 2004). Elle a considérablement augmenté, surtout dans le domaine diagnostique. Selon l'Unscear, entre 1983 et 1996, la fréquence des examens radiologiques a augmenté de 10 % tandis que la dose moyenne par examen augmentait sur la même période de 20 % et la dose collective annuelle de près de 50 % (Unscear, 2000). De nombreuses études épidémiologiques ont recherché une relation entre l'irradiation médicale et la survenue ultérieure de cancer de la thyroïde.

Expositions externes aux fortes doses (rayons X) : traitement des cancers et pathologies bénignes

Le risque de cancer de la thyroïde après irradiation par les rayons X dans le cadre d'une radiothérapie pour cancer ou le traitement d'une pathologie bénigne (irradiation pour teigne du cuir chevelu, hémangiome…) a été mis en évidence par plusieurs études (Boice et coll., 1991a ; Lundell et coll., 1994 ; Lindberg et coll., 1995 ; Sigurdson et coll., 2005 ; Sadetzki et coll., 2006). L'étude poolée de Ron (Ron et coll., 1995) incluant 120 000 personnes (58 000 personnes diversement exposées : survivants de Hiroshima-Nagasaki, irradiation pour pathologie bénigne ou maligne et 61 000 non exposées) retrouvait 700 cancers de la thyroïde pour un suivi de 3 millions de personnes-années. La puissance de cette étude a permis de mettre en évidence pour les expositions au cours de l'enfance un excès de risque significatif de cancer de la thyroïde de 7,7 par Gray. Le risque diminuait significativement lorsque l'âge à l'exposition augmentait, avec un risque faible de cancer radio-induit pour une exposition après l'âge de 20 ans. Par ailleurs, l'excès de risque était deux fois plus élevé chez les femmes, mais ce résultat n'était pas retrouvé dans toutes les études individuelles. L'excès de risque le plus élevé était

observé après un suivi de 15 à 30 ans après l'exposition, mais restait élevé plus de 40 ans après l'exposition.

Expositions externes aux faibles doses (rayons X) : examens diagnostiques

Il faut distinguer l'exposition *in utero*, pendant l'enfance et à l'âge adulte.

Exposition in utero

La plus grande étude cas-témoins de cancer de l'enfant ayant porté sur l'exposition anténatale est l'*Oxford Child Survey Study* (Burch et coll., 1970) qui a débuté dans les années 1950. Elle a mis en évidence un risque de cancer solide multiplié par 1,5 en cas d'exposition fœtale aux rayons X.

Le risque a cependant diminué au cours du temps avec la diminution des doses reçues par la mère au fil des années. Ces résultats sont cependant en contradiction avec ceux de la cohorte de Hiroshima-Nagasaki qui ne retrouve pas d'excès de cancer pour une exposition *in utero*. Cependant, le faible nombre de personnes exposées *in utero* dans la cohorte de Hiroshima-Nagasaki pose le problème de la puissance de l'étude. Wakeford et Little (2003) dans une synthèse récente concluent que l'exposition *in utero* augmente l'incidence du risque de cancer de l'enfant à partir d'une exposition de 10 mSv. En revanche, aucune étude individuelle ne porte sur la survenue d'un cancer de la thyroïde après exposition *in utero*.

Population enfant

Plusieurs études cas-témoins de cancer de l'enfant ont recherché une relation entre l'exposition radiologique diagnostique et la survenue de leucémies et de cancers solides (Shu et coll., 1994 ; Meinert et coll., 1999 ; Doody et coll., 2000 ; Infante-Rivard et coll., 2000 ; Shu et coll., 2002), mais compte tenu de la rareté du cancer de la thyroïde dans l'enfance, aucune étude n'est informative pour cette localisation.

Population adulte

Plusieurs grandes cohortes de patientes soumises de façon répétée à des examens diagnostiques par rayons X ont été publiées (Boice et coll., 1991b ; Howe, 1995 ; Doody et coll., 2000). Elles comportaient une reconstitution exhaustive du nombre de radiographies réalisées et permettaient une reconstitution relativement précise de la dose individuelle cumulée délivrée. Ces études ont étudié plusieurs localisations de cancer potentiellement liées aux radiations, notamment pour le risque de cancer du sein, mais ne sont pas informatives sur le risque de cancer de la thyroïde.

Les autres études disponibles sont des études cas-témoins pour lesquelles le recueil de l'exposition repose sur la déclaration des cas et des témoins, pouvant être à l'origine d'une sous-déclaration de l'exposition, mais surtout

d'une déclaration différente entre les cas et les témoins, source de biais pour l'analyse. Trois études suédoises se sont focalisées sur le cancer de la thyroïde avec une association retrouvée entre l'exposition cumulée aux examens radiologiques et le risque de cancer dans une étude (Wingren et coll., 1997) et pas d'association retrouvée dans les deux autres (Inskip et coll., 1995 ; Hallquist et Nasman, 2001) (tableau 48.II). Il est à noter que l'association a été retrouvée dans l'étude fondée sur l'interview des patientes alors que les deux études négatives avaient reconstitué l'exposition cumulée à partir des dossiers médicaux, reflétant de façon plus fiable l'exposition des personnes. Une étude américaine ne retrouvait une augmentation du risque que pour un sous-groupe de personnes qui avaient un antécédent d'irradiation de la tête ou du cou (Ron et coll., 1987).

Expositions internes aux doses thérapeutiques (fortes doses)

Plusieurs études ont analysé le risque de cancer de la thyroïde après traitement par iode 131 dans le cadre d'une hyperthyroïdie (tableau 48.III). Trois grandes cohortes concernaient des patients traités entre 1950 et 1990 (Holm et coll., 1991 ; Hall et coll., 1992 et 1996 ; Ron et coll., 1998 ; Franklyn et coll., 1999). Deux de ces études retrouvaient une petite augmentation significative du risque de survenue de cancer de la thyroïde (Ron et coll., 1998 ; Franklyn et coll., 1999), peu de temps après le traitement par iode 131 sans mise en évidence d'une relation dose-réponse. Ces éléments pouvaient faire suspecter le rôle de la pathologie thyroïdienne sous-jacente, ainsi que d'une surveillance médicale plus rapprochée de ces patients. Des études de petite taille, descriptives sur le suivi à long terme d'enfants traités par iode 131 pour hyperthyroïdie ne retrouvaient pas de cancer de la thyroïde dans le suivi, mais leur puissance était faible du fait d'effectifs faibles (Safa et coll., 1975 ; Read et coll., 2004).

Expositions internes aux doses diagnostiques (faible dose)

De grandes études de cohorte de patients qui ont reçu de l'iode 131 à visée diagnostique dans les années 1950, n'ont pas montré d'augmentation du risque de cancer de la thyroïde, sauf en cas d'antécédent d'irradiation de la tête et du cou ou lorsque l'exploration était liée à la suspicion de pathologie tumorale de la thyroïde (Hall et coll., 1996 ; Hahn et coll., 2001 ; Dickman et coll., 2003) (tableau 48.IV). Il est à noter qu'une seule de ces études concernait l'exposition dans l'enfance (Hahn et coll., 2001). L'étude ne retrouvait pas d'excès de risque de cancer de la thyroïde au sein de cette population, mais les enfants étaient relativement âgés lors de l'exploration (14,9 ans en moyenne) et des problèmes méthodologiques pouvaient être responsables d'un manque de puissance.

Tableau 48.II : Descriptif des principales études sur le risque de cancer de la thyroïde après exposition externe diagnostique

Référence	Type d'étude	Description population	Recueil des infos	Dosimétrie, dose moyenne	Conclusion
Inskip et coll., 1995	Cas-témoins (Suède)	484 cas 484 témoins	Dossier médical	5,9 mGy 5,7 mGy	Pas d'augmentation significative du risque en fonction de la dose reçue ERR = 0,02 (–0,11-0,15). Pas info sur iode 131 (I^{131}), radiothérapie, clichés dentaires
Hallquist et coll., 2001	Cas-témoins (Suède)	180 cas 360 témoins	Questionnaire et dossier médical	7 mGy 7,4 mGy	Pas d'augmentation significative du risque OR = 1,4 (0,8-2,3) pour la catégorie de dose la plus forte (> 2,9 mGy) Pour les femmes de moins de 50 ans lors du diagnostic de cancer thyroïdien OR = 2,5 (0,96-6,7)
Ron et coll., 1987	Cas-témoins (États-Unis)	159 cas 285 témoins < 20 ans-≥ 40 ans			Pas d'augmentation significative du risque sauf si antécédent de radiothérapie tête et cou OR = 2,8 (1,2-6,9)
Wingren et coll., 1997	Cas-témoins (Suède)	186 cas 426 témoins	Questionnaire	0-1 000 mGy	Augmentation significative du risque OR = 2,6 (1,5-5,1) pour exposition > 1Gy. Effet dose OR = 3,5 (1,6-7,6) pour la catégorie ayant reçu plus de 10 clichés dentaires. Interaction parité

mGy : milligray ; OR : *odds ratio* ; ERR : excès de risque relatif

Tableau 48.III : Descriptif des principales études sur le risque de cancer de la thyroïde après exposition interne à forte dose

Référence	Type d'étude	Description population	Recueil des infos	Dosimétrie, dose moyenne	Conclusion
Metso et coll., 2007	Cas-témoins	2 793 patients traités pour hyperthyroïdie par iode 131 (I^{131}) entre 1965 et 2002 2 793 témoins	Croisement avec registre des cancers		RR de cancer = 1,25 (1,08-1,46) Pas d'augmentation du cancer de la thyroïde
Read et coll., 2004	Rétrospective	116 patients traités avant 20 ans pour Basedow I^{131} (âge entre 3 et 19 ans), 90 avaient plus de 11 ans au traitement		Activité individuelle reçue en mCi	Pas de cancer de la thyroïde/âge entre 3 et 19 ans. 90 avaient plus de 11 ans lors du traitement
Franklyn et coll., 1999	Cohorte	7 417 personnes traitées par I^{131} pour hyperthyroïdie Âge moyen 56,6 ans		Activité individuelle reçue en MBq	Pour le cancer de la thyroïde SIR = 3,25 (1,69-6,25) SMR = 2,78 (1,16-6,67)
Ron et coll., 1998	Cohorte	23 020 personnes exposées/12 573 non exposées Traitement hyperthyroïdie entre 1946 et 1964	Suivi jusqu'en 1990	Doses individuelles	Pour le cancer de la thyroïde SMR cancer thyroïde après I^{131} = 3,94 (2,52-5,86) ; rôle pathologie sous-jacente
Hall et coll., 1992	Cohorte	10 552 personnes traitées par I^{131} pour hyperthyroïdie	Suivi 15 ans	Dose moyenne 1,1 Gy	SMR tout cancer significatif = 1,14
Holm et coll., 1991	Cohorte	10 500 traités par I^{131} entre 1950 et 1975	Suivi 15 ans	Dose moyenne 100 Gy	Pour le cancer de la thyroïde SIR = 1,29 (0,76-2,03)
Safa et coll., 1975	Rétrospective	87 enfants traités pour hyperthyroïdie	Suivi 5-24 ans		Pas de cancer thyroïde 77 avaient plus de 11 ans lors du traitement

SIR : ratio d'incidence standardisé ; Mbq : millibecquerel ; Gy : Gray ; SMR : *Standardized Mortality Ratio*

Tableau 48.IV : Descriptif des principales études sur le risque de cancer de la thyroïde après exposition interne à faible dose à l'iode 131

Référence	Type d'étude	Description de la population	Recueil des infos	Dosimétrie, dose moyenne à la thyroïde	Conclusion
Dickman et coll., 2003	Cohorte	36 792 personnes recevant I^{131} dans un but diagnostique entre 1952 et 1969 (Âge 1-75 ; moyenne 43 ans ; 7 % de moins de 20 ans) 1 767 avec antécédent d'irradiation du cou 11 015 vus pour suspicion de tumeur 24 010 autres	129 cancers thyroïde (au moins 2 ans après iode) Suivi entre 1958 et 1998	Doses individuelles Dose 1,37 Gy pour suspicion de tumeur Dose 0,94 Gy pour autre raison	Pour cancer de la thyroïde SIR = 9,8 (6,3-14,6) si irradiation externe cou avant SIR = 3,5 (2,7-4,4) si exploré pour suspicion de cancer thyroïde Autres : SIR = 0,91(0,64-1,26) Peu de patients de moins de 20 ans (7 %)
Hahn et coll., 2001	Cohorte	789 patients recevant I^{131} diagnostique 1 118 non exposés Population moins 18 ans à l'exposition (âge moyen 14,9 ans)	Population exposée 2 cancers Suivi 16 500 PA Population non exposée 3 cancers Suivi 21 000 PA	Dose moyenne 1Gy	ERR = –0,14 (–0,9-4,1) RR = 0,86 (0,14-5,13) Biais méthodologique (35 % et 41 % de la cohorte initiale explorée) ; manque de puissance
Hall et coll., 1996	Cohorte	34 104 personnes Peu d'enfants	67 cancers pour 50 attendus	Dose moyenne 1,1 Gy	Pour cancer de la thyroïde SIR = 1,4 (1,1-1,7) Rôle de la pathologie sous-jacente

SIR : ratio d'incidence standardisé ; Mbq : millibecquerel ; ERR : excès de risque relatif ; RR : risque relatif ; Gy : Gray ; PA : personnes-années

Exposition des travailleurs

Des populations de travailleurs du nucléaire ont été étudiées pour évaluer leur risque de mortalité par cancer lié à une irradiation externe reçue dans le cadre de leur travail. Une publication de 2007 étudie 15 cohortes de travailleurs, représentant plus de 400 000 personnes (Cardis et coll., 2007) (tableau 48.V). L'étude de mortalité ne retrouvait pas d'excès de décès par cancer de la thyroïde. Une analyse réalisée dans une sous-partie de la cohorte sur le risque de survenue de cancer de la thyroïde au sein de cette population retrouvait l'absence d'excès de cancer de la thyroïde pour une exposition de 100 mSv. Une autre étude sur des travailleurs du nucléaire australiens ne retrouvait pas d'excès de cancer de la thyroïde (Habib et coll., 2006).

Il faut cependant noter que ces études ne sont pas très informatives pour le cancer de la thyroïde car elles sont fondées le plus souvent sur une analyse de la mortalité, qui n'est pas un bon reflet de l'incidence du cancer de la thyroïde et concernent des populations très majoritairement masculines, alors qu'il existe une nette prédominance féminine de la maladie.

Parmi les autres populations exposées aux radiations, plusieurs études ont été conduites dans le milieu médical. Plusieurs études de cohorte retrouvaient une augmentation globale significative du risque de cancer (Sigurdson et coll., 2003), soit chez les femmes (Sont et coll., 2001) soit en cas de début d'emploi avant 1950 (Zabel et coll., 2006) ou 1970 (Wang et coll., 2002). Cependant, l'effet d'un accès facilité aux soins qui favoriserait le dépistage, ne peut pas être exclu pour les études qui utilisent la population générale comme population de référence (Sont et coll., 2001 ; Sigurdsson et coll., 2003 ; Habib et coll., 2006).

Une analyse du risque de cancer secondaire à l'exposition aux radiations cosmiques pour le personnel navigant a donné lieu à plusieurs études. Il n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer de la thyroïde selon une revue récente de la littérature (Sigurdson et Ron, 2004).

Tableau 48.V : Descriptif des principales études sur le risque de cancer de la thyroïde après exposition des travailleurs

Référence	Type d'étude	Description de la population	Recueil des infos	Dosimétrie, dose moyenne	Conclusion
Cardis et coll., 2007	Plusieurs cohortes poolées (15) / Étude de mortalité	407 391 travailleurs du nucléaire	17 cancers thyroïdiens/ 16,6 attendus	Dosimétrie individuelle Dose moyenne 19,4 mSv	Pas de surmortalité par cancer de la thyroïde Pas d'augmentation du risque de décès par cancer de la thyroïde pour une dose cumulée de 100 mSv RR à 100 mSv = 0,91 (0,12-2,84)
Linet et coll., 2006	Cohorte/étude de mortalité	88 766 manipulateurs radio suivis entre 194 et 2003	Analyse des décès des personnes ayant une activité de radiologie interventionnelle	Pas de dosimétrie	Pas de surmortalité par cancer par rapport à des manipulateurs radio sans activité de radiologie interventionnelle
Habib et coll., 2006	Cohorte/étude d'incidence	4 523 travailleurs du nucléaire employés entre 1972 et 1996	2 cancers thyroïdiens/ 2,66 attendus	Doses individuelles Dose moyenne 15,04 mSv	Pas d'augmentation du risque de cancer de la thyroïde SIR = 0,75 (0,19-3,01)
Zabel et coll., 2006	Étude de cohorte/ étude d'incidence	73 080 manipulateurs radio, ayant travaillé plus de 2 ans, depuis 1982	121 cancers thyroïdiens	Pas de dosimétrie	Tenir un patient dans le champ de rayons (> 50 fois) RR = 1,47, (1,01-2,15) Emploi avant 1950 : RR = 3,04 (1,01-10,78) Pas effet du secteur activité (médecine nucléaire…) Pas d'effet de l'âge
Sigurdsson et coll., 2003	Cohorte/étude d'incidence	90 305 manipulateurs radio	124 cancers thyroïdiens	Pas de dosimétrie	Pour cancer thyroïde SIR (femme) = 1,54 (1,24-1,83) SIR (homme) = 2,23 (1,29-3,59) par rapport à la population générale

Wang et coll., 2002	Cohorte	Travailleurs du médical (Chine) 27 011 exposés 25 782 non exposés	Employé avant 1970 (13 cancers/6,32 attendus Employé après 1970 (1 cancer/2,54 attendus)	Reconstruction des doses Avant 1970 : 0,551 Gy Après 1970 : 0,082 Gy	Employé avant 1970 ERR = 1,9 (0,3-4,4) EAR = 0,3 (0,15-0,8) Employé après 1970 ERR < 0 EAR < 0
Sont et coll., 2001	Cohorte/étude d'incidence	191 333 travailleurs, plusieurs types d'exposition dont domaine médical (Canada)	Homme : 35 cancers / 26,5 attendus Femme : 94 cancers / 66,1 attendus	Doses individuelles cumulées sur la durée de suivi Dose moyenne = 6,64 mSv	Pour professions dans le médical et dentaire Pour cancer de la thyroïde SIR (homme) = 1,32 (0,97-1,75) SIR (femme) = 1,42 (1,19-1,69) Pas d'estimation de la relation dose-effet pour thyroïde (peu de doses élevées)
Berrington et coll., 2001	Cohorte	Radiologues enregistrés entre 1897 et 1979 et suivis jusqu'en 1997		Pas de dosimétrie individuelle Prise en compte de la période de début d'emploi	SMR tout cancer = 1,41 (1,03-1,9) pour ceux inscrits depuis plus de 40 ans correspondant à une inscription avant 1954 Pas d'individualisation du cancer de la thyroïde
Wingren et coll., 1997	Cas-témoins	186 cas/426 témoins	Femmes de 20 à 70 ans au diagnostic Investigation sur leur travail	Dose cumulée individuelle d'après questionnaire	Dentistes ou assistantes OR = 13,1 (2,1-389) Biais recueil info ; OR significatif aussi pour enseignant, fabriquant de chaussure

EAR : excès absolu de risque ; ERR : excès de risque relatif ; OR : *odds ratio* ; SMR : *Standardized Mortality Ratio* ; SIR : *Standardized Incidence Ratio*

Exposition environnementale liée au nucléaire

L'accident de Tchernobyl et d'autres accidents ou essais nucléaires constituent une source d'informations sur le risque de cancer de la thyroïde.

Tchernobyl

Après l'accident en 1986 de Tchernobyl, plus de 5 millions de personnes vivant en Biélorussie, Ukraine et dans la fédération de Russie ont été exposées aux retombées de Tchernobyl. De plus, environ 116 000 personnes évacuées et 240 000 liquidateurs (personnel affecté à la prise en charge et aux conséquences de l'accident en 1986-1987) ont aussi été exposées. Ces populations ont reçu une exposition externe secondaire aux radionucléides déposés au sol et une exposition interne liée à la consommation d'aliments contaminés (lait, légumes). La glande thyroïde était exposée principalement à l'iode 131. De nombreuses études épidémiologiques ont analysé le lien entre cancer de la thyroïde et exposition à l'iode 131, avec comme principales difficultés :

- la reconstitution de la dose reçue ;
- le biais diagnostique lié au dépistage dans ces populations et à la modification des pratiques diagnostiques (introduction de l'échographie dans les années 1990) : en effet, le cancer de la thyroïde présentant une faible létalité, la recherche accrue de pathologie thyroïdienne au sein d'une population particulière peut entraîner une augmentation du nombre de cancers diagnostiqués sans que l'incidence réelle soit augmentée ;
- l'exhaustivité et la validité des registres de cancer des régions concernées au cours du temps.

Enfants

Quatre ans environ après l'accident, une augmentation importante de l'incidence du cancer de la thyroïde chez les enfants vivant dans ces territoires a été observée. Entre 1986 et 2002, environ 5 000 cancers thyroïdiens de l'enfant ont été diagnostiqués. L'incidence de ces cancers a été multipliée par 10, passant de 0,03-0,05 cas pour 100 000 à 4 cas pour 100 000 en Biélorussie d'après les données des registres.

Deux types d'études ont été utilisés pour étudier la relation entre exposition aux radiations et survenue d'un cancer thyroïdien (tableau 48.VI) :

- les études de type écologique, qui analysaient l'évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en fonction de la localisation géographique des populations concernées. Elles posent le problème de la validité de la reconstruction des doses reçues compte tenu de la variabilité individuelle de l'exposition en fonction du lieu d'habitation et des habitudes alimentaires.

Ces études partent aussi du postulat que les flux de population sont négligeables et que les personnes exposées au moment de l'accident sont restées dans la même région pendant les 20 années suivantes ;
• les études analytiques qui reconstituaient une dose individuelle pour chaque patient de l'étude à partir de questionnaires alimentaires posent également, dans une moindre mesure, le problème de la reconstitution rétrospective des doses reçues.

Après l'accident de Tchernobyl, les études épidémiologiques, qu'elles soient de type écologique ou analytique, ont retrouvé des excès de risque de cancer de la thyroïde significatifs selon la dose reçue (Shakhtarin et coll., 2003 ; Cardis et coll., 2005 ; Ivanov et coll., 2006 ; Jacob et coll., 2006 ; Kopecky et coll., 2006 ; Likhtarov et coll., 2006 ; Tronko et coll., 2006). Les excès de risque par Sivert mis en évidence par les différentes études variaient entre 1,54 et 67,8 selon les modèles utilisés, avec de larges intervalles de confiance pour les estimations les plus hautes. La plupart des études, notamment les études analytiques, retrouvaient des excès de risque de l'ordre de 4 à 8 par Sv. Ces résultats sont compatibles avec ceux mis en évidence pour des expositions médicales externes.

L'importance du statut iodé des personnes au moment de l'accident a été prise en compte dans deux études (Shakhtarin et coll., 2003 ; Cardis et coll., 2005). Ce statut iodé, reconstitué rétrospectivement de façon indirecte, peut influencer notablement le risque de cancer. Dans l'étude de Cardis et coll. (2005), le risque était multiplié par 3 en cas de déficience iodée et diminué par 3 en cas de supplémentation iodée, qu'elle soit immédiate ou non. Dans l'étude de Shakhtarin et coll. (2003), le risque était multiplié par 2 dans les zones en déficit iodé par rapport aux zones sans déficit.

Adultes

L'étude du lien entre cancer de la thyroïde et exposition à l'iode 131 à l'âge adulte a été beaucoup moins documentée.

Une première étude d'Ivanov en 2003 (Ivanov et coll., 2003) s'intéressait à la population âgée de 15 à 69 ans en 1986 dans la région de Bryansk, soit 1 million de personnes (tableau 48.VII). Il retrouvait une incidence du cancer de la thyroïde plus élevée dans cette région que dans le reste de la Russie, compte tenu de l'âge et du sexe. Cependant, il n'est pas possible d'exclure que cette augmentation d'incidence puisse être en rapport avec une surveillance médicale plus importante de cette population par rapport à la population générale, ce d'autant qu'aucune relation dose-réponse n'a pu être mise en évidence.

En 2005, Ivanov a élargi son étude aux territoires contaminés de Tula, Kaluga et Orel prenant en compte 5,17 millions d'habitants âgés de 0 à 59 ans en 1986 (les enfants de moins de 14 ans en 1986 représentaient 20 % de la population étudiée) (Ivanov et coll., 2005).

Tableau 48.VI : Descriptif des principales études sur le risque de cancer de la thyroïde chez l'enfant après Tchernobyl

Référence	Type d'étude	Description population	Nbre de cas de cancer /attendu	Dosimétrie, dose moyenne	Conclusion
Shakhtarin et coll., 2003	Écologique	Population Oblast Bryansk, âgée de 0 à 18 ans en 1986	34/taux d'incidence national russe	Estimation dose moyenne selon la région ; estimation du statut iodé à partir d'échantillons d'individus résidant en 1996 dans la région	ERR = 4,4 (2,8-6,6) Risque multiplié par 2 dans les zones en déficit iodé par rapport aux zones sans déficit
Ivanov et coll., 2006	Écologique	Population Oblast Bryansk âgée de 0 à 17 ans en 1986	Incidence entre 1991 et 2001 dans l'Oblast/ incidence nationale	Estimation dose moyenne selon la région et l'âge à l'exposition	Filles SIR = 4,9 (4,2-5,8) ERR = 10 (4,2-21,6) Garçons SIR = 8,8 (6,6-11,5) ERR = 67,8 (17,1-5 448)
Jacob et coll., 2006	Écologique	1 034 régions d'Ukraine et de Biélorussie	Cancers opérés entre 1990 et 2001 (registres)	Estimation dose moyenne selon l'âge à l'exposition	ERR = 18,9 (11,1-26,7) ERR plus faible pour les filles que les garçons, diminuant avec l'âge à l'exposition
Likhtarov et coll., 2006	Écologique	3 Oblast du nord-est Ukraine (très contaminés)		Mesure des doses pour 25 % population	ERR = 8 (4,6-15) ERR diffère significativement entre les doses mesurées et reconstruites, avec des risques plus faibles en cas de dose mesurée
Cardis et coll., 2005	Cas-témoins	Régions contaminées de Biélorussie et de la Russie	276, tous les cancers entre 1992 et 1998 Population 0-18 ans en 1986/1 300 témoins	Estimation des doses à partir de questionnaires individuels. Statut en iode selon la région	Pour une dose de 1 Gy OR = 5,5 (3,1-9,5) à 8,4 (4,1-17,3) suivant le modèle Risque multiplié par 3 si déficience iodée. Risque diminué par 3 si supplémentation iodée ERR = 4,5 (2,1-8,5) à 7,4 (3,1-16,3)
Tronko et coll., 2006	Cohorte	32 000 sujets ukrainiens de 0-18 ans en 1986 dépistés en 1998 et 2000		Doses mesurées individuellement	ERR = 5,25 (1,7-27,5) Seulement 44 % de la cohorte a été soumise à un bilan médical
Kopecky et coll., 2006	Cas-témoins	Oblast Bryansk	66 cas identifiés entre 1986 et 1998 au sein population entre 0 et 19 ans en 1986/2 témoins par cas	Estimation des doses à partir d'un questionnaire	ERR = 1,54 (0,5-4,50) modèle loglinéaire ERR = 48,7 (4,8-1 151) modèle linéaire

ERR : Excès de risque relatif ; OR : *Odds Ratio* ; SIR : *Standardized Incidence Ratio*

Tableau 48.VII : Descriptif des principales études sur le risque de cancer de la thyroïde chez l'adulte (résidents des zones contaminées et liquidateurs) après Tchernobyl

Références	Type d'étude	Population	Nombre de cancers thyroïdiens/attendu	Dosimétrie, dose moyenne	Conclusion
Adultes résidents des zones contaminées					
Ivanov et coll., 2003	Étude d'incidence	Région de Bryansk : population de 15-69 ans en 1986, soit 1 million de personnes, suivis de 1986-1998	1 051 cas, dont 769 entre 1991 et 1998	Dose estimée selon lieu résidence, âge à l'exposition et le sexe Dose interne à partir des mesures faites sur 45 000 personnes et dans le lait, lieu d'habitation rural ou urbain	Hommes Période 1986-1990 : SIR = 1,27 (0,92-1,73) Période 1991-1998 : SIR = 1,45 (1,2-1,73) ERR(ref ext) = –0,4 (–3,5-2,7) ERR(ref int) = 0,7 (–2,3-5,2) Femmes Période 1986-1990 : SIR = 1,94 (1,7-2,2) Période 1991-1998 : SIR = 1,96 (1,82-2,1) ERR (ref ext) = –1,3 (–2,8-0,1) ERR (ref int) = –0,9 (–2,4-0,8) Effet screening
Ivanov et coll., 2005	Étude d'incidence	Fédération russe ; région de Bryansk, Tula, Kaluga, Orel, 5,17 millions d'habitants (enfants de moins de 14 ans : 20 % population) 0-59 ans en 1986	1 708 cas adultes 1982 et 2000/1 708 Homme : 268/268,1 Femme : 1 440/1439,9	Doses reconstruites à partir de mesures individuelles ou estimées suivant la localisation géographique, l'âge, le sexe	Augmentation significative du risque de cancer période 1996-2000/1991-1995 hommes et femmes
Liquidateurs					
Ivanov et coll., 2002	Cohorte : étude d'incidence	6 régions de Russie 99 024 personnes, dont 44 057 en 1986, dont 21 392 avril-juillet 1986 Âge moyen 34 ans	58 cas entre 1986 et 1998	Doses individuelles externes pour 72 111 personnes, dose moyenne 1986 : 168 mGy 1988-1990 : 33 mGy Pas d'info sur dose interne	Période 1986-1991 SIR = 2,23 (1,02-4,22) effet screening Période 1992-1998 SIR = 5,24 (3,88-6,93) Groupe le plus à risque (arrivée 1986) SIR = 9,16 (5,33-14,67) comparaison population russe ERR = –2,23 (–4,67-0,22)

Rahu et coll., 2006	Cohorte : étude de mortalité et d'incidence	4 786 estoniens et 5 546 lettons suivis de 1986 à 1998	7 cas entre 1986 et 1998 Suivi 113 194 personnes-année	Dose individuelle pour 82 % des travailleurs Dose moyenne = 1,1 Gy	Tous cancers SIR = 1,15 (0,98-1,34) Cancer thyroïde SIR = 7,06 (2,84-14,55) Pas de relation dose réponse, mais SIR = 18,1 (4,93-46,37) pour personnes arrivées en avril 1986

ERR : excès relatif de risque ; SIR : *Standardized Incidence Ratio* ; ref ext : contrôle extérieur ; ref int : contrôle intérieur

Il retrouvait une augmentation significative du risque de cancer de la thyroïde pour la période 1996-2000 par rapport à la période 1991-1995 chez les hommes et les femmes. Il concluait à une latence plus longue de l'apparition du cancer chez les adultes que chez les enfants.

Liquidateurs

Peu d'études ont étudié le risque de cancer de la thyroïde chez les liquidateurs. Une étude conduite par Ivanov en 2002 (Ivanov et coll., 2002) a analysé l'incidence du cancer de la thyroïde chez environ 99 000 liquidateurs russes, dont la moitié étaient présents en 1986 (dont un sous-groupe de 21 000 présents d'avril à juillet 1986, lors des expositions les plus fortes). Les doses individuelles externes étaient connues pour 72 000 individus avec une dose moyenne de 168 mGy en 1986 contre 33 mGy en 1988. Les taux d'incidence par rapport à la population générale étaient significativement augmentés pour la période 1986 à 1991 témoignant d'un effet dépistage au sein de cette population, compte tenu du délai de latence entre l'exposition et la survenue du cancer. L'excès de risque persistait sur la période 1992-1998, avec un taux d'incidence multiplié par 9 pour la population la plus à risque (celle arrivée en 1986). Cependant, une relation dose-réponse n'a pas pu être mise en évidence, ne permettant pas d'exclure un effet dépistage au sein de cette population.

Une autre étude, réalisée par Rahu (Rahu et coll., 2006) concernant les liquidateurs des pays baltes, a suivi 4 786 estoniens et 5 546 lettons de 1986 à 1998, et retrouvait un taux de cancer de la thyroïde multiplié par 7 par rapport à la population générale, sans mise en évidence d'une relation dose-réponse, ne permettant pas d'exclure, comme dans l'étude précédente, l'effet d'une surveillance médicale plus rapprochée que dans la population générale.

Compte tenu des faibles doses reçues et de l'âge relativement tardif de l'exposition, ces résultats sont cohérents avec ceux mis en évidence dans la cohorte de Hiroshima-Nagasaki, qui ne retrouve pas d'excès de cancer de la thyroïde pour des expositions à l'âge adulte.

Retombées de Tchernobyl en Europe

Plusieurs études ont retrouvé des augmentations de l'incidence des cancers de la thyroïde en Europe, notamment en Suède, en Italie, au Luxembourg, en République Tchèque et en Suisse (Cotterill et coll., 2001 ; Chiesa et coll., 2004 ; Mürbeth et coll., 2004 ; Tondel et coll., 2004 et 2006 ; Montanaro et coll., 2006). Aucune étude ne présentait une analyse de la relation dose-effet, rendant difficile l'interprétation des résultats, quand au rôle potentiel de Tchernobyl dans cette augmentation des cancers thyroïdiens.

Une évaluation quantitative à partir des données d'exposition a été réalisée pour l'Europe par le Circ (Cardis et coll., 2006). Vingt ans après l'accident, cette étude estime que 1 000 cancers de la thyroïde (dont 600 cas pour

exposition avant 15 ans) et 4 000 autres cancers ont été induits par les retombées de Tchernobyl, dont environ la moitié pour les zones contaminées de Belarus, Russie et Ukraine. Une projection à 80 ans prévoit 16 000 cancers de la thyroïde et 25 000 autres cancers attribuables à Tchernobyl (plusieurs centaines de millions attendus dans le même temps). Ce type de projection est difficile compte tenu des incertitudes sur l'évolution spontanée des taux d'incidence de cancer sur une aussi longue période.

Retombées de Tchernobyl en France

La France se situe parmi les taux moyens d'incidence dans les pays d'Europe de l'ouest. Une augmentation annuelle de l'incidence de 6 % entre 1982 à 2001 a été montrée. Cette augmentation est antérieure à l'accident de Tchernobyl et ne semble pas s'accélérer depuis 1986. Une partie de l'augmentation de l'incidence peut s'expliquer par l'évolution des pratiques médicales (Leenhardt et coll., 2004a et b). Actuellement, des études sont en cours pour évaluer d'autres facteurs de risques (hormonaux, nutritionnels et génétiques).

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde de l'enfant en France après Tchernobyl. Cependant, compte tenu de l'incidence très faible de ces cancers chez l'enfant et de l'absence de registre national des tumeurs pédiatriques pour la période d'intérêt (avant 2000), une augmentation modérée aurait été difficile à mettre en évidence.

Deux évaluations quantitatives des risques ont été réalisées pour la France en fonction des données d'exposition disponibles :
• l'une réalisée par le Circ qui estime de 10 à 270 le nombre de cancers attribuables à Tchernobyl pour la période 1986-2006 (Cardis et coll., 2006) ;
• l'autre réalisée par l'IRSN et l'InVS (Verger et coll., 2003), qui estime de 1 à 22 le nombre de cas attribuables à Tchernobyl pour la période 1991-2000 et de 11 à 55 pour la période 1991-2015. Cette étude prenait en compte l'évolution des taux d'incidence des dernières années.

Une étude cas-témoins, incluant tous les cas de cancer différenciés de la thyroïde diagnostiqués dans l'est de la France de 2002 à 2006 chez des patients de moins de 15 ans au moment de l'accident de Tchernobyl est en cours de réalisation par l'unité Inserm 605. Elle devrait être achevée en 2009 et inclure environ 1 000 cas et 1 000 témoins.

Autres accidents nucléaires

Ils sont moins informatifs en matière de cancers radioinduits de la thyroïde. Ce sont essentiellement les accidents de :
• Windscale (Sellafield, 1957) avec un dégagement d'iode 131 sous forme d'un nuage. Les doses estimées reçues au niveau de la thyroïde étaient en moyenne de 1,86 Gy (médiane 0,10 Gy) ;

• Hanford, Washington avec le relargage dans l'atmosphère d'iode 131 entre 1944 et 1957. La dose moyenne reçue à la thyroïde était de 0,186 Gy (médiane 0,1 Gy). Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre la dose reçue et le risque de cancer mais la reconstitution dosimétrique était discutable (2000). Une étude récente, qui a comparé la mortalité par cancer dans les régions les plus contaminées par rapport à des régions non contaminées ne retrouvait pas d'excès de cancer de la thyroïde pour les personnes exposées (RR = 0,84 ; IC 95 % [0,56-1,26] ; Boice et coll., 2006). Il n'y avait pas non plus d'excès de pathologies thyroïdiennes non cancéreuses (hypothyroidie, thyroïdite) selon la dose reçue (Davis et coll., 2004) ;
• Three mille Island, Pennsylvanie en 1979, avec 550 109 Bq relargués. Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif sur l'incidence des cancers de la thyroïde sur 32 155 personnes étudiées (Talbott et coll., 2000).

Essais nucléaires

Les travaux de l'Unscear sont à souligner. Néanmoins cette rubrique est peu documentée :
• Nevada : des essais d'armes nucléaires ont été réalisés entre 1951 et 1962 avec une dose collective estimée à $3{,}7.10^6$ personnes-Gy. Une cohorte d'environ 3 500 enfants exposés a été constituée en 1965. Une réanalyse récente des données dosimétriques et des pathologies thyroïdiennes observées a montré une augmentation significative des nodules thyroïdiens et des pathologies auto-immunes pour les catégories de dose les plus fortes avec une relation dose-effet significative (Lyon et coll., 2006) ;
• Îles Marshall (Bikini, Rongelap, 1954) : essais entre les années 1946 et 1958 ; augmentation des nodules thyroïdiens en général et des cancers en particulier ;
• Semi-Palatinsk (Kazakstan) : essais réalisés entre 1949 et 1989 pour une dose collective : environ 10 000 personnes-sievert pour la thyroïde. Une cohorte incluant 19 545 habitants de la région a été mise en place en 1960. Les doses cumulées estimées variaient entre 20 mSv et 4 Sv. Une étude parue en 2005 (Bauer et coll., 2005) analysait la mortalité par cancer entre 1960 et 1999 par rapport à une population témoin. Un excès de mortalité par cancer était observé avec une relation dose-effet significative. En revanche, il n'était pas mis en évidence d'augmentation de mortalité pour le cancer de la thyroïde ;
• Nova Zemlya (URSS) : 90 explosions. Pas d'expertise dosimétrique disponible ;
• Lop Nor (Chine) : dose à la thyroïde estimée pour la population exposée égale à 0,059-2,5 mGy et 0,14 mGy pour l'ensemble de la population chinoise (Bouville et coll., 2002).

En ce qui concerne le Sahara, la France a réaliséé, de 1960 à 1966, 4 essais atmosphériques, à Reggane et 13 essais souterrains à In Ekker[43]. Pour les essais atmosphériques, les valeurs mesurées les plus élevées pour le personnel et pour les populations locales ont été comprises entre 50 et 100 mSv. Dans le cadre des essais souterrains, l'expérimentation Beryl (1er Mai 1962) a entraîné localement une exposition supérieure à 50 mSv et 9 militaires ont reçu une dose estimée à 600 mSv. L'expérimentation atmosphérique initiale (Gerboise bleue) et l'expérimentation souterraine Rubis (20 octobre 1963) ont entraîné des retombées importantes. Deux expertises externes ont été pratiquées. L'expertise de l'OPECST (Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques) montre que sur 24 000 personnes ayant bénéficié d'une dosimétrie externe, 102 ont dépassé la dose de 50 mSv et 12 des doses comprises entre 200 et 600 mSv. Il n'existe pratiquement pas d'informations sur les expositions comprises entre 50 et 20 mSv.

En Polynésie française, la France a mené des essais nucléaires dans les atolls de Mururoa et de Fangataufa. Ces essais ont été atmosphériques de 1966 à 1974 puis souterrains de 1975 à 1996. Des résultats dosimétriques moyens calculés pour les populations locales dans les différents atolls polynésiens ont été publiés par le ministère de la Défense en 2007 (la dimension radiologique des essais nucléaires français en Polynésie ; à l'épreuve des faits). La dose à la thyroïde pour l'ensemble des essais est, dans ce rapport, estimée entre 4,4 et 16,2 mSv pour les adultes et entre 14,1 et 48,7 mSv pour les enfants âgés de 1 à 2 ans.

Comme pour le cas du Sahara, les dosimétries individuelles des personnels civils et militaires affectés aux essais ne sont pas publiées.

Une étude cas-témoins a été réalisée par l'Unité Inserm 605 en Polynésie et concernait 229 cas de cancers différenciés de la thyroïde diagnostiqués entre 1985 et 2002 et 373 témoins de population générale appariés sur l'âge et sur le sexe. La dosimétrie a été effectuée à partir de l'ensemble des rapports de la France à l'Unscear et des données météorologiques collectées sur 8 stations polynésiennes 8 fois par jour 21 jours avant et 7 jours après chacun des 41 essais atmosphériques, ainsi qu'une enquête alimentaire réalisée par l'armée française (Drozdovich et coll., 2008). Une relation significative a été montrée entre la dose de radiation reçue par les sujets qui avaient moins de 5 ans au moment des essais nucléaires et le risque de cancer de la thyroïde, ceci en particulier pour les filles qui ont eu, ultérieurement, un grand nombre d'enfants. Cette relation n'explique cependant qu'une dizaine de cas de cancer en près de 20 ans, l'incidence élevée des cancers thyroïdiens dans ce territoire étant probablement attribuable à des facteurs hormonaux, reproductifs et à l'obésité. À titre individuel, il est possible d'avoir recours à la dosimétrie biologique.

43. DSND 2006-www.defense.gouv.fr

Dosimétrie biologique

Déjà soulignée par Rossi et Zaider (1996) pour Hiroshima, la dosimétrie biologique vise à calculer la dose moyenne à l'organisme par l'étude des anomalies chromosomiques lymphocytaires (chromosomes dicentriques instables et translocations stables) (*International Atomic Energy Agency*, Vienne, 2001).

Les chromosomes dicentriques, en dehors d'une irradiation très intense peuvent persister pendant des décennies après irradiation pour une spondylarthrite ankylosante (Buckton et coll., 1983), après Hiroshima (Awa, 1997), après Tchernobyl (Slozina et coll., 1997). Leur présence est très évocatrice d'irradiation mais leur faible nombre, après de tels délais, constitue, malgré quelques résultats à souligner (Violot et coll., 2005), plus une trace d'irradiation qu'un outil dosimétrique. Les translocations peuvent, outre les irradiations, être dûes à des facteurs environnementaux. Néanmoins, après étalonnage elles constituent un élément majeur de dosimétrie rétrospective, surtout depuis l'arrivée de l'hybridation *in situ* par *Fluorescent In Situ Hybridisation* (FISH) (Kodama et coll., 2001 ; Nakano et coll., 2001 ; Edwards et coll., 2005), ce qui vient d'être clairement démontré par Bhatti et coll. (2007).

Cette méthodologie trouve d'ailleurs son application dans une étude menée conjointement par l'Université Ramsey (Palmerston North, Nouvelle Zélande) et l'UPRES EA 27-10 (Villejuif, France). Ce travail, reposant sur l'appréciation des translocations, mais aussi des dicentriques et des anomalies chromosomiques complexes, conclut à une importante probabilité d'irradiation de marins Néo-Zélandais lors des essais nucléaires Britanniques menés dans le pacifique en 1957/1958 (Wahab et coll., 2008).

Autre exposition environnementale

Un cas de contamination du matériel de construction d'un immeuble par du cobalt à Taïwan a été rapporté en 1992. Il s'agissait d'une contamination en 1982 de matériel de construction par une source de cobalt. Cent quatre vingt et un bâtiments construits entre 1982 et 1984 étaient concernés, et environ 10 000 personnes exposées pour une durée de 1 à 11 ans.

Une étude réalisée par Hwang et coll. en 2006 (Hwang et coll., 2006) a étudié le risque de cancer secondaire à cette exposition. Une cohorte de 7 221 personnes exposées a été mise en place avec une durée de suivi de 101 560 personnes-années. L'exposition cumulée moyenne était de 48 mSv. Il a été mis en évidence un excès de leucémie et de cancer de la thyroïde avec un SIR à 2,6 (1-5,7) pour ce dernier cancer. Une relation dose-réponse n'a pas été mise en évidence, mais le nombre de cas de cancer était faible (n = 6).

Bibliographie

AWA A. Analysis of chromosome aberrations in atomic bomb survivors for dose assessment: studies at the Radiation Effects Research Foundation from 1968 to 1993. *Stem Cells* 1997, **15** (suppl 2) : 163-173

BAUER S, GUSEV BI, PIVINA LM, APSALIKOV KN, GROSCHE B. Radiation exposure due to local fallout from Soviet atmospheric nuclear weapons testing in Kazakhstan: solid cancer mortality in the Semipalatinsk historical cohort, 1960-1999. *Radiat Res* 2005, **164** : 409-419

BERRINGTON A, DARBY SC, WEISS HA, DOLL R. 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897-1997. *Br J Radiol* 2001, **74** : 507-519

BHATTI P, STRUEWING JP, ALEXANDER BH, HAUPTMANN M, BOWEN L, et coll. Retrospective biodosimetry among United States radiologic technologists. *Radiat Res* 2007, **167** : 727-734

BILLON S, MORIN A, CAËR S, BAYSSON H, GAMBARD JP, et coll. Évaluation de l'exposition de la population française à la radioactivité naturelle. *Radioprotection* 2004, **39** : 213-232

BOICE JR JD, MORIN MM, GLASS AG, FRIEDMAN GD, STOVALL M, et coll. Diagnostic x-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *Jama* 1991a, **265** : 1290-1294

BOICE JD JR, PRESTON D, DAVIS FG, MONSON RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res* 1991b, **125** : 214-222

BOICE JD, MUMMA MT, BLOT WJ. Cancer mortality among populations residing in countries near the Hanford site, 1950-2000. *Health Phys* 2006, **90** : 431-445

BOUVILLE A, SIMON SL, MILLER CW, BECK HL, ANSPAUGH LR, BENNETT BG. Estimates of doses from global fallout. *Health Phys* 2002, **82** : 690-705

BUCKTON KE. Chromosome aberrations in patients treated with X-irradiation for ankylosing spondylitis. Radiation-induced chromosome damage in man. Alan R. Riss, inc., New-York, 1983 : 491-511

BURCH PR, STEWART AM, KNEALE GW. Prenatal radiation exposure and childhood cancer. *Lancet* 1970, **2** : 1189-1190

CARDIS E, KESMINIENE A, IVANOV V, MALAKHOVA I, SHIBATA Y, et coll. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005, **97** : 724-732

CARDIS E, HOWE G, RON E, BEBESKO V, BOGDANOVA T, et coll. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J Radiol Prot* 2006, **26** : 127-140

CARDIS E, VRIJHEID M, BLETTNER M, GILBERT E, HAKAMA M, et coll. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 2007, **167** : 396-416

CHIESA F, TRADATI N, CALABRESE L, GIBELLI B, GIUGLIANO G, et coll. Thyroid disease in northern Italian children born around the time of the Chernobyl nuclear accident. *Ann Oncol* 2004, **15** : 1842-1846

COTTERILL SJ, PEARCE MS, PARKER L. Thyroid cancer in children and young adults in the North of England. Is increasing incidence related to the Chernobyl accident? *Eur J Cancer* 2001, **37** : 1020-1026

DAMBER L, JOHANSSON L, JOHANSSON R, LARSSON LG. Thyroid cancer after X-ray treatment of benign disorders of the cervical spine in adults. *Acta Oncol* 2002, **41** : 25-28

DAVIS S, KOPECKY KJ, HAMILTON TE, ONSTAD L, HANFORD THYROID DISEASE STUDY TEAM. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the Hanford nuclear site. *Jama* 2004, **292** : 2600-2613

DICKMAN PW, HOLM LE, LUNDELL G, BOICE JD JR, HALL P. Thyroid cancer risk after thyroid examination with 131I: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2003, **106** : 580-587

DOODY MM, LONSTEIN JE, STOVALL M, HACKER DG, LUCKYANOV N, LAND CE. Breast cancer mortality following diagnostic x-rays: findings from the US Scoliosis cohort study. *Spine* 2000, **25** : 2052-2063

DROZDOVITCH V, BOUVILLE A, DOYON F, BRINDLE P, CARDIS E, DE VATHAIRE F. Reconstruction of individual radiation doses for a case-control of thyroid cancer in French Polynesia. *Health Phys* 2008, **94** : 418-433

EDWARDS AA, LINDHOLM C, DARROUDI F, STEPHAN G, ROMM H, et coll. Review of translocations detected by FISH for retrospective biological dosimetry applications. *Radiat Prot Dosimetry* 2005, **113** : 396-402

FRANKLYN JA, MAISONNEUVE P, SHEPPARD M, BETTERIDGE J, BOYLE P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999, **353** : 2111-2115

HABIB RR, ABDALLAH SM, LAW M, KALDOR J. Cancer incidence among Australian nuclear industry workers. *J Occup Health* 2006, **48** : 358-365

HAHN K, SCHNELL-INDERST P, GROSCHE B, HOLM LE. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood. *Radiat Res* 2001, **156** : 61-70

HALL P, BERG G, BJELKENGREN G, BOICE JD JR, ERICSSON UB, et coll. Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer* 1992, **50** : 886-890

HALL P, FURST CJ, MATTSSON A, HOLM LE, BOICE JD JR, INSKIP PD. Thyroid nodularity after diagnostic administration of iodine-131. *Radiat Res* 1996, **146** : 673-682

HALLQUIST A, NASMAN A. Medical diagnostic X-ray radiation--an evaluation from medical records and dentist cards in a case-control study of thyroid cancer in the northern medical region of Sweden. *Eur J Cancer Prev* 2001, **10** : 147-152

HOLM LE, HALL P, WIKLUND K, LUNDELL G, BERG G, et coll. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991, **83** : 1072-1077

HOWE GR. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and

a comparison with lung cancer mortality in the Atomic Bomb survivors study. *Radiat Res* 1995, **142** : 295-304

HWANG SL, GUO HR, HSIEH WA, HWANG JS, LEE SD, et coll. Cancer risks in a population with prolonged low dose-rate gamma-radiation exposure in radiocontaminated buildings, 1983-2002. *Int J Radiat Biol* 2006, **82** : 849-858

IMAIZUMI M, USA T, TOMINAGA T, NERIISHI K, AKAHOSHI M, et coll. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *Jama* 2006, **295** : 1011-1022

INFANTE-RIVARD C, MATHONNET G, SINNETT D. Risk of childhood leukemia associated with diagnostic irradiation and polymorphisms in DNA repair genes. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 495-498

INSKIP PD, EKBOM A, GALANTI MR, GRIMELIUS L, BOICE JD JR. Medical diagnostic x rays and thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87** : 1613-1621

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA). Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: A manual. Technical Reports Series 2001, N° 405, Vienna: 127p

IVANOV VK, TSYB AF, PETROV AV, MAKSIOUTOV MA, SHILYAEVA TP, KOCHERGINA EV. Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident. Absence of dependence of radiation risks on external radiation dose. *Radiat Environ Biophys* 2002, **41** : 195-198

IVANOV VK, GORSKI AI, MAKSIOUTOV MA, VLASOV OK, GODKO AM, et coll. Thyroid cancer incidence among adolescents and adults in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident. *Health Phys* 2003, **84** : 46-60

IVANOV VK, MANTON KG, AKUSHEVICH I, et coll. Risk of thyroid cancer after irradiation in children and adults. *Current Oncology* 2005, **12** : 55-64

IVANOV VK, GORSKI AI, TSYB AF, MAKSIOUTOV MA, TUMANOV KA, VLASOV OK. Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence among children and adolescents in the Bryansk oblast of Russia after the Chernobyl accident (1991-2001 follow-up period). *Radiat Environ Biophys* 2006, **45** : 9-16

JACOB P, BOGDANOVA TI, BUGLOVA E, CHEPURNIY M, DEMIDCHIK Y, et coll. Thyroid cancer among Ukrainians and Belarusians who were children or adolescents at the time of the Chernobyl accident. *J Radiol Prot* 2006, **26** : 51-67

KODAMA Y, PAWEL D, NAKAMURA N, PRESTON D, HONDA T, et coll. Stable chromosome aberrations in atomic bomb survivors: results from 25 years of investigation. *Radiat Res* 2001, **156** : 337-346

KOPECKY KJ, STEPANENKO V, RIVKIND N, VOILLEQUE P, ONSTAD L, et coll. Childhood thyroid cancer, radiation dose from Chernobyl, and dose uncertainties in Bryansk Oblast, Russia: a population-based case-control study. *Radiat Res* 2006, **166** : 367-374

LEENHARDT L, BERNIER MO, BOIN-PINEAU MH, CONTE DEVOLX B, MARECHAUD R, et coll. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol* 2004a, **150** : 133-139

LEENHARDT L, GROSCLAUDE P, CHERIE-CHALLINE L, THYROID CANCER COMMITTEE. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid* 2004b, **14** : 1056-1060

LIKHTAROV I, KOVGAN L, VAVILOV S, CHEPURNY M, RON E, et coll. Post-Chernobyl thyroid cancers in Ukraine. Report 2: risk analysis. *Radiat Res* 2006, **166** : 375-386

LINDBERG S, KARLSSON P, ARVIDSSON B, HOLMBERG E, LUNBERG LM, WALLGREN A. Cancer incidence after radiotherapy for skin haemangioma during infancy. *Acta Oncol* 1995, **34** : 735-740

LINET MS, HAUPTMANN M, FREEDMAN DM, ALEXANDER BH, MILLER J, et coll. Interventional radiography and mortality risks in U.S. radiologic technologists. *Pediatr Radiol* 2006, **36** (suppl) : 113-120

LUNDELL M, HAKULINEN T, HOLM LE. Thyroid cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res* 1994, **140** : 334-339

LYON JL, ALDER SC, STONE MB, SCHOLL A, READING JC, et coll. Thyroid disease associated with exposure to the Nevada nuclear weapons test site radiation: a reevaluation based on corrected dosimetry and examination data. *Epidemiology* 2006, **17** : 604-614

MEINERT R, KALETSCH U, KAATSCH P, SCHÜZ J, MICHAELIS J. Associations between childhood cancer and ionizing radiation: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 793-799

METSO S, AUVINEN A, HUHTALA H, SALMI J, OKSALA H, JAATINEN P. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer* 2007, **109** : 1972-1979

MINISTÈRE DE LA DÉFENSE. Dossier de présentation des essais nucléaires et leur suivi au Sahara. Ministère de la défense, 2007 : 28p. Accessible sur le site Internet : http://www.ambafrance-dz.org/IMG/Essais_nucleaires.SAHARA.pdf

MINISTÈRE DE LA DÉFENSE. La dimension radiologique des essais nucléaires français en Polynésie: à l'épreuve des faits. Rapport, Ministère de la défense, 2007 : 477p. Accessible sur le site Internet : http://www-dam.cea.fr/statique/dossiers/mururoa/img/La_dimension_radiologique_des_essais_nucleaires_francais_en_Polynesie.pdf

MONTANARO F, PURY P, BORDONI A, LUTZ JM, SWISS CANCER REGISTRIES NETWORK. Unexpected additional increase in the incidence of thyroid cancer among a recent birth cohort in Switzerland. *Eur J Cancer Prev* 2006, **15** : 178-186

MÜRBETH S, ROUSAROVA M, SCHERB H, LENGFELDER E. Thyroid cancer has increased in the adult populations of countries moderately affected by Chernobyl fallout. *Med Sci Monit* 2004, **10** : CR300-6

NAKANO M, KODAMA Y, OHTAKI K, ITOH M, DELONGCHAMP R, et coll. Detection of stable chromosome aberrations by FISH in A-bomb survivors: comparison with previous solid Giemsa staining data on the same 230 individuals. *Int J Radiat Biol* 2001, **77** : 971-977

PIERCE DA, VAETH M, SHIMIZU Y. Selection bias in cancer risk estimation from a-bomb survivors. *Radiat Res* 2007, **167** : 735-741

PRESTON DL, PIERCE DA, SHIMIZU Y, RON E, MABUCHI K. Dose response and temporal patterns of radiation-associated solid cancer risks. *Health Phys* 2003, **85** : 43-46

PRESTON DL, RON E, TOKUOKA S, FUNAMOTO S, NISHI N, et coll. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007, **168** : 1-64

RAHU M, RAHU K, AUVINEN A, TEKKEL M, STENGREVICS A, et coll. Cancer risk among Chernobyl cleanup workers in Estonia and Latvia, 1986-1998. *Int J Cancer* 2006, **119** : 162-168

READ CH JR, TANSEY MJ, MENDA Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 4229-4233

RON E, KLEINERMAN RA, BOICE JD JR, LIVOLSI VA, FLANNERY JT, FRAUMENI JF JR. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987, **79** : 1-12

RON E, LUBIN JH, SHORE RE, MABUCHI K, MODAN B, et coll. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995, **141** : 259-277

RON E, DOODY MM, BECKER DV, BRILL AB, CURTIS RE, et coll. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *Jama* 1998, **280** : 347-355

ROSSI HH, ZAIDER M. Comment on the contribution of neutrons to the biological effect at Hiroshima. *Rad Reas* 1996, **146** : 590-596

SADETZKI S, CHETRIT A, LUBINA A, STOVALL M, NOVIKOV I. Risk of thyroid cancer after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 4798-4804

SAFA AM, SCHUMACHER OP, RODRIGUEZ-ANTUNEZ A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (131I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1975, **292** : 167-171

SCHNEIDER AB, RON E, LUBIN J, STOVALL M, GIERLOWSKI TC. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **77** : 362-369

SHAKHTARIN VV, TSYB AF, STEPANENKO VF, ORLOV MY, KOPECKY KJ, DAVIS S. Iodine deficiency, radiation dose, and the risk of thyroid cancer among children and adolescents in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl power station accident. *Int J Epidemiol* 2003, **32** : 584-591

SHORE RE, WOODARD E, HILDRETH N, DVORETSKY P, HEMPELMANN L, PASTERNACK B. Thyroid tumors following thymus irradiation. *J Natl Cancer Inst* 1985, **74** : 1177-1184

SHU XO, JIN F, LINET MS, ZHENG W, CLEMENS J, MILLS J, GAO YT. Diagnostic X-ray and ultrasound exposure and risk of childhood cancer. *Br J Cancer* 1994, **70** : 531-536

SHU XO, POTTER JD, LINET MS, SEVERSON RK, HAN D, et coll. Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, **11** : 177-185

SIGURDSON AJ, RON E. Cosmic radiation exposure and cancer risk among flight crew. *Cancer Invest* 2004, **22** : 743-761

SIGURDSON AJ, DOODY MM, RAO RS, FREEDMAN DM, ALEXANDER BH, et coll. Cancer incidence in the US radiologic technologists health study, 1983-1998. *Cancer* 2003, **97** : 3080-3089

SIGURDSON AJ, RONCKERS CM, MERTENS AC, STOVALL M, SMITH SA, et coll. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* 2005, **365** : 2014-2023

SLOZINA N, NERONOVA E, KHARCHENKO T, NIKIFOROV A. Increased level of chromosomal aberrations in lymphocytes of Chernobyl liquidators 6-10 years after the accident. *Mut Res* 1997, **379** : 121-125

SONT WN, ZIELINSKI JM, ASHMORE JP, JIANG H, KREWSKI D, et coll. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol* 2001, **153** : 309-318

TALBOTT EO, YOUK AO, MCHUGH KP, SHIRE JD, ZHANG A, MURPHY BP, ENGBERG RA. Mortality among the residents of the Three Mile Island accident area: 1979-1992. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 545-552

THOMPSON DE, MABUCHI K, RON E, SODA M, TOKUNAGA M, et coll. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 1994, **137** (suppl 2) : S17-S67

TONDEL M, HJALMARSSON P, HARDELL L, CARLSSON G, AXELSON O. Increase of regional total cancer incidence in north Sweden due to the Chernobyl accident? *J Epidemiol Community Health* 2004, **58** : 1011-1016

TONDEL M, LINDGREN P, HJALMARSSON P, HARDELL L, PERSSON B. Increased incidence of malignancies in Sweden after the Chernobyl accident – a promoting effect? *Am J Ind Med* 2006, **49** : 159-168

TRONKO MD, HOWE GR, BOGDANOVA TI, BOUVILLE AC, EPSTEIN OV, et coll. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Natl Cancer Inst* 2006, **98** : 897-903

UNSCEAR. The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Health Phys* 2000, **79** : 314

VERGER P, CATELINOIS O, TIRMARCHE M, CHERIE-CHALLINE L, PIRARD P, et coll. Thyroid cancers in France and the Chernobyl accident: risk assessment and recommendations for improving epidemiological knowledge. *Health Phys* 2003, **85** : 323-329

VIOLOT D, M'KACHER R, ADJADJ E, DOSSOU J, DE VATHAIRE F, PARMENTIER C. Evidence of increased chromosomal abnormalities in French Polynesian thyroid cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005, **32** : 174-179

WAKEFORD R, LITTLE MP. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol* 2003, **79** : 293-309

WAHAB MA, NICKLESS EM, NAJAR-M'KACHER R, PARMENTIER C, PODD JV, ROWLAND RE. Elevated chromosome translocation frequencies in New Zealand nuclear test veterans. *Cytogenetic and Genome Research* 2008, **121** : 79-87

WANG JX, ZHANG LA, LI BX, ZHAO YC, WANG ZQ, ZHANG JY, AOYAMA T. Cancer incidence and risk estimation among medical x-ray workers in China, 1950-1995. *Health Phys* 2002, **82** : 455-466

WINGREN G, HALLQUIST A, HARDELL L. Diagnostic X-ray exposure and female papillary thyroid cancer: a pooled analysis of two Swedish studies. *Eur J Cancer Prev* 1997, **6** : 550-556

ZABEL EW, ALEXANDER BH, MONGIN SJ, DOODY MM, SIGURDSON AJ, et coll. Thyroid cancer and employment as a radiologic technologist. *Int J Cancer* 2006, **119** : 1940-1945

49

Facteurs de risque débattus[44]

Le cancer de la thyroïde est peu fréquent, sa mortalité est faible, et son incidence observée dépend fortement du niveau d'équipement médical et d'accès au soin des populations. Ces trois caractéristiques font qu'il est pratiquement impossible de tirer des conclusions d'une étude des variations géographiques de l'incidence ou de la mortalité. À ce jour, les connaissances sur les facteurs environnementaux influençant le risque de cancer de la thyroïde sont limitées.

Deux faits ressortent cependant qui rendent nécessaire une intensification des études sur ce sujet. Le premier est l'augmentation de l'incidence observée en France, régulière depuis au moins 30 ans, dont il est montré qu'elle n'est pas limitée aux micro-cancers (< 10 mm), qu'elle existe même pour les cancers de taille supérieure à 40 mm (Colonna et coll., 2007), et qu'elle n'est apparemment liée ni géographiquement (Uhry et coll., 2007) ni temporellement (Colonna et coll., 2007), aux retombées de l'accident de Tchernobyl. Le second est qu'il a été observé depuis longtemps que l'incidence de ce cancer est plus élevée dans les îles (Kung et coll., 1981 ; Henderson et coll., 1985 ; Arnbjornsson et coll., 1986 ; Goodman et coll., 1988), et qu'aucune explication documentée n'a été proposée à ce jour.

Infections virales

Plusieurs études, bien documentées ont investigué la relation entre l'infection par le virus de l'hépatite C et le risque de cancer de la thyroïde.

Une étude de cohorte japonaise, portant sur 37 983 femmes, a étudié le rôle du virus de l'hépatite C par une mesure indirecte en considérant comme potentiellement exposés au virus de l'hépatite C (VHC) les sujets transfusés

44. Pauline Brindel, Françoise Doyon, Elisabeth Adjadj ont également contribué à la rédaction de ce chapitre.

ou ayant eu une maladie hépatique (hépatite, cirrhose…). Cette étude a mis en évidence une augmentation significative du risque de cancer de la thyroïde chez les personnes qui avaient eu une transfusion ou une maladie du foie (hépatite, cirrhose…) par rapport aux personnes qui n'en avaient pas eu (RR = 1,84 ; IC 95 % [1,07-3,16] ; Fujino et coll., 2004).

D'autres études ont porté sur des patients infectés, et non plus seulement sur des transfusés.

Dans une étude italienne de type exposés-non exposés de 308 sujets infectés par VHC, appariés à 1 232 non exposés, 6 cancers de la thyroïde (tous papillaires) ont été diagnostiqués chez les sujets infectés et un seul chez les autres sujets ($p < 0,01$) (Antonelli et coll., 2007). Une autre équipe italienne a retrouvé des résultats similaires dans une étude portant sur 130 cancers différenciés de la thyroïde et 242 témoins : la sérologie positive pour le virus de l'hépatite C étant associé à un *odds ratio* de 3,3 (IC 95 % : 1,5-7,4) (Montella et coll., 2003a et 2003b).

Ce résultat est contradictoire avec un résultat opposé observé dans une très grande étude réalisée sur les vétérans américains : un total de 46 cas de cancer de la thyroïde a été enregistré durant le suivi prospectif de 146 000 vétérans ayant une sérologie positive pour le virus de l'hépatite C pendant 8 ans (incidence = 16,4/100 000), alors que 274 cas étaient observés durant le même suivi de 572 000 vétérans n'étant pas infectés (incidence = 25,1/100 000). Dans cette étude, le risque relatif pour l'infection par le VHC était de 0,72 (IC 95 % : 0,52-0,99) (Giordano et coll., 2007).

Une étude descriptive en Turquie a recherché la présence du virus simien 40 (SV40) dans des échantillons de tissu thyroïdien de 99 patients opérés pour des nodules thyroïdiens et la présence de ce virus a été détectée dans 2 carcinomes papillaires ainsi que dans 2 nodules thyroïdiens, mais pas dans le tissu thyroïdien normal. La recherche de SV40 dans des prélèvements de tissu thyroïdien de 109 patients provenant notamment de cancers thyroïdiens papillaires et de tissu thyroïdien adjacent à la tumeur, de goitres multinodulaires, ou encore de thyroïdes de patients atteints de maladie de Basedow montre que 66 % des prélèvements de carcinomes papillaires sont positifs pour le SV40 ainsi que 60 % des tissus thyroïdiens normaux adjacents aux carcinomes papillaires, contre 10 % des prélèvements provenant de patients avec un goitre multinodulaire et 20 % des prélèvements provenant de patients avec une maladie de Basedow (Ozdarendeli et coll., 2004). Des résultats similaires ont été trouvés par une équipe italienne (Vivaldi et coll., 2003).

Enfin, le suivi prospectif de 1985 à 2001 de 2 729 survivants du bombardement atomique de Nagasaki, dont 222 ayant une sérologie positive pour HTLV-1 (*Human T-Cell Lymphotropic Virus type-1*) a montré, sur seulement 2 cas,

une augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde chez ces derniers sujets : RR = 3,0 (IC 95 % : 0,65-14,2) (Arisawa et coll., 2006).

En résumé, il n'est à ce jour pas possible d'expliquer les résultats récents contradictoires publiés pour l'infection par le virus de l'hépatite C. Il semble cependant, que, si l'infection par le VHC peut être liée au cancer de la thyroïde, un ou plusieurs cofacteurs sont nécessaires, qui ne sont pas présents dans toutes les populations.

Résidence dans une zone d'endémie goitreuse

Plusieurs études ont montré que le fait d'habiter dans une zone d'endémie goitreuse augmente le risque d'avoir un cancer de la thyroïde, dans des pays comme la Suisse (OR = 1,9 ; IC 95 % [1,1-3,3]) (Levi et coll., 1991), le nord de l'Italie (< 20 ans : OR = 1,3 ; IC 95 % [0,7-2,4] ; ≥ 20 ans : OR = 1,6 ; IC 95 % [1,0-2,8], par rapport à jamais) (Franceschi et coll., 1989), ou la Suède (Wingren et coll., 1993). En Italie, le risque est significativement plus élevé pour les personnes ayant vécu au moins 20 ans dans la zone et pour les jeunes de moins de 25 ans (*versus* > 25 ans). En Suède, Wingren et coll. (1993) ont observé que le fait d'habiter sur le littoral diminue significativement le risque de développer un cancer de la thyroïde.

Le type histologique de cancer de la thyroïde pourrait dépendre du niveau d'exposition à l'iode : l'incidence des cancers folliculaires serait plus importante dans les zones déficientes en iode, et l'incidence des cancers papillaires serait plus importante dans les zones où l'alimentation est riche en iode (Galanti et coll., 1995).

Pesticides

Il est maintenant bien documenté que l'exposition aux pesticides (insecticides, fongicides, herbicides) augmente le risque de tumeur thyroïdienne chez les rongeurs (Takagi et coll., 2002 ; Tingle et coll., 2003 ; De Roos et coll., 2005 ; Finch et coll., 2006 ; Wolf et coll., 2006). Une synthèse de l'Agence de protection environnementale US (EPA) publiée en 2004 a montré que sur 240 pesticides testés, au moins 24 induisaient des tumeurs thyroïdiennes folliculaires chez les rongeurs (Hurley et coll., 1998). Les expériences de mutagénicité montrent que ce n'est pas le mode d'action principal, sauf peut-être pour l'acétochlor, l'éthylène thiourée, et l'étridiazole. Des sites d'action intra ou extra-thyroïdiens ont été mis en évidence pour certains pesticides : inhibiteurs de la thyroïde peroxydase (amitrole, éthylène thiourée, mancozeb), activateurs du métabolisme hépatique et de la sécrétion

d'hormone thyroïdienne (acétochlor, clofentézine, fenbuconazole, fipronil, pendiméthaline, pentachloronitrobenzène, prodiamine, pyriméthanil, thiazopyr) (Hurley et coll., 1998). Il y avait 12 perturbateurs de l'homéostasie thyroïdo-pituitaire, aucun produit n'était seulement mutagène, et un seul, l'acétochlor, était un perturbateur endocrinien et un mutagène. Par ailleurs, l'EPA estime que les rongeurs sont un modèle utilisable pour l'étude du cancer de la thyroïde chez l'homme (Hurley et coll., 1998).

D'une manière générale, les études de cohorte publiées à ce jour sont d'une faible puissance. En effet, les populations exposées sont en général peu nombreuses. L'incidence, et beaucoup plus encore la mortalité par cancer thyroïdien, étant faibles, les nombres attendus de cas ou de décès attendus sont réduits. Les études cas-témoins ne sont plus puissantes que si l'exposition est correctement évaluée et fréquente.

Seulement deux études ont mis en évidence une relation entre l'exposition aux pesticides, ou un indicateur de cette exposition, et le risque de cancer de la thyroïde.

Une étude cas-témoins suédoise incluant 2 599 cancers thyroïdiens, a montré une augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde dans une population qui peut être exposée aux pesticides, les femmes grossistes en produits agricoles. L'interprétation de ce résultat est difficile car un très grand nombre de tests ont été effectués dans cette étude, qui n'a pas mis en évidence d'augmentation pour les autres professions potentiellement exposées, agriculteurs, ouvrières des usines de fabrication, mais qui a montré une augmentation pour d'autres professions très différentes (Lope et coll., 2005). Une étude américaine sur 2 885 sujets ayant travaillé entre 1944 et 1977 dans la fabrication de condensateurs électriques, et donc exposés aux PCBs et aux naphtalènes chlorés a montré un excès de mortalité (SMR = 15,2 pour la période 1944-2000) (Mallin et coll., 2004).

En revanche, plusieurs études n'ont pas mis en évidence cette relation. La plus importante est une étude de cohorte portant sur 236 000 agriculteurs norvégiens ayant développé 319 cancers de la thyroïde. Elle n'a pas pu mettre en évidence de relation entre différents indicateurs géographiques, au niveau du district, de l'utilisation de mancozeb, un herbicide, et le risque de cancer de la thyroïde. Ces indicateurs étaient fondés sur des données administratives annuelles nationales (consommation de mancozeb), et locales (type de cultures, production, données météorologiques) pour la période 1973-1990 (Nordby et coll., 2005). Il serait très utile que les auteurs de cette publication fassent une étude de validation des indicateurs d'exposition, car, faute d'une telle validation, un doute subsiste sur la puissance réelle de l'étude. Une autre étude portant sur 1 400 employés aux États-Unis dans la fabrication d'alachlor, un herbicide, n'a pas mis en évidence d'augmentation d'incidence ou de mortalité par cancer de la thyroïde, mais les nombres attendus de cas et de décès étaient tous les deux inférieurs à 1

(Acquavella et coll., 2004). De même, une étude cas-témoins canadienne incluant 1 272 cas de cancer de la thyroïde diagnostiqués entre 1986 et 1988 et 2 666 témoins appariés sur l'âge et le sexe n'a pas montré d'excès chez les agriculteurs (OR = 0,92 ; IC 95 % [0,64-1,32]) (Fincham et coll., 2000).

Une étude de cohorte prospective américaine, l'*Agricultural Health Study*, sera prochainement la source majeure d'information sur ce sujet. Elle porte sur 90 000 agriculteurs ou femmes d'agriculteur, inclus entre 1993 et 1997, et comporte un enregistrement de tous les pesticides utilisés (Alavanja et coll., 1996). La première publication sur la mortalité par cancer jusqu'en 2000 s'est limitée à une description de la mortalité et n'a pas mis en évidence d'augmentation pour le cancer de la thyroïde, mais seulement 2,3 décès par ce cancer étaient attendus dans toute la cohorte (Blair et coll., 2005). D'autres publications portant d'une part sur l'exposition à des insecticides : malathion (Bonner et coll., 2007), carbofuran (Bonner et coll., 2005), carbaryl (Mahajan et coll., 2007), fonofos (Mahajan et coll., 2006a), chlorpyrifos (Lee et coll., 2004a) et phorate (Mahajan et coll., 2006b) ; ainsi qu'à des herbicides : atrazine (Rusiecki et coll., 2004), dicamba (Samanic et coll., 2006), glyphosate (De Roos et coll., 2005), pendiméthaline (Hou et coll., 2006), et cyanazine (Lynch et coll., 2006), et d'autre part sur l'incidence des cancers jusqu'à 2002 n'ont pas rapporté de résultat pour le cancer de la thyroïde, les auteurs ayant décidé de ne présenter que les résultats pour les cancers dont l'effectif observé chez les sujets exposés était égal ou supérieur à 15, ce qui n'était jamais le cas pour le cancer de la thyroïde. Seule une publication sur l'alachlor (herbicide) montre des résultats pour le cancer de la thyroïde, et met en évidence une augmentation non significative (SIR = 1,63 ; IC95 % [0,42, 6,37]) (Lee et coll., 2004b). Enfin, une publication portant sur l'incidence de tous les cancers a mis en évidence une augmentation non significative de cancer de la thyroïde et des autres glandes endocrines chez les agriculteurs (observés = 29/attendus = 22,4 ; SIR = 1,29 ; IC 95 % [0,77-1,76]), mais pas chez leur femme (observés = 24/attendus = 28,5 ; SIR = 0,91 ; IC 95 % [0,54-1,44]) (Alavanja et coll., 2005), tandis que d'autres publications globales sur l'incidence des cancers n'ont pas reporté les cas de cancer de la thyroïde parce que leur nombre était trop faible (Beane Freeman et coll., 2005).

En France, Pierre Lebailly a initié en 2005 la constitution d'une cohorte de 175 000 agriculteurs.

En résumé, les données épidémiologiques actuelles sont insuffisantes pour confirmer ou infirmer chez l'homme les résultats montrant une induction de cancer de thyroïde par les pesticides chez les rats. Une information fiable viendra dans le futur des cohortes de grande taille avec exposition documentée.

Expositions professionnelles

Les données sur les autres expositions professionnelles sont beaucoup plus rares. D'une manière générale, il n'a pas été identifié actuellement de profession associée de manière cohérente à une élévation du risque de cancer de la thyroïde. Il faut cependant considérer que les professions potentiellement exposées sont rares, et que les études cas-témoins et de cohortes en population générale incluant quelques centaines de cas n'ont pas la puissance nécessaire pour mettre en évidence des facteurs multipliant le risque par environ 2 ou 3. De plus, un grand nombre d'études ne portent que sur la mortalité, qui n'est pas un bon indicateur pour le cancer de la thyroïde.

Dans deux études, des informations sur l'exposition ou sur des indicateurs de l'exposition étaient disponibles. Une étude américaine, portant sur 5 641 personnes ayant travaillé dans les usines pétrochimiques de l'Illinois entre 1970 et 1997, mettait en évidence un risque augmenté de cancer de la thyroïde, pour la période 1986-1997 (Observés = 7/Attendus = 2,6 ; SIR = 2,65 ; IC 95 % [1,06-5,46]) (Sathiakumar et coll., 2001). Une étude américaine portant sur 131 cas et 3 187 sujets d'une sous-cohorte a montré une relation entre l'exposition au benzène et le risque de cancer de la thyroïde (*Hazard Ratio*, HR = 6,43 ; IC 95 % [1,08-38]) et entre l'exposition au formaldéhyde (HR = 8,33 ; IC 95 % [1,16-60]), de même pour les travailleurs de l'administration (HR = 1,56 ; IC 95 % [1,08-2,25]) (Wong et coll., 2006).

Les autres études, très nombreuses, ont porté en général sur tous les types de profession et sur tous les types de cancer. Le nombre de tests réalisés a pour conséquence qu'en l'absence de résultats d'ensemble cohérents, il est difficile de conclure. Par ailleurs, beaucoup d'études ne présentent pas de résultats pour les cancers thyroïdiens, faute d'effectifs suffisants. Une étude a également montré que les femmes travaillant comme aide-soignantes avaient un risque plus élevé de décès par cancer de la thyroïde (n = 23, SMR = 1,94 [1,23–2,90]) (Sathiakumar et coll., 2001). Dans une étude cas-témoins suédoise, incluant 2 599 cas de cancer de la thyroïde, les travailleurs masculins de la construction (charpentier, menuisier), de l'industrie de la pulpe de papier, ainsi que les policiers, professeurs, et les employés de prisons et maisons de redressement ont un risque augmenté de cancer de la thyroïde par rapport aux autres professions (Wingren et coll., 1993). Enfin, l'étude cas-témoins canadienne incluant 1 272 cas de cancer de la thyroïde a montré une association positive chez les travailleurs du bois et de la fabrication du papier (OR = 2,8 ; IC 95 % [1,3-6,3]) et les employés de ventes et de service (OR = 1,2 ; IC 95 % [1,0-1,4]). Elle a par ailleurs mis en évidence une relation inverse chez les employés de bureau (OR = 0,82 ; IC 95 % [0,69-0,97]) (Fincham et coll., 2000).

En résumé, il n'a pas été mis en évidence pour l'instant de profession pour lesquelles le risque de cancer thyroïdien est augmenté de manière cohérente dans plusieurs études différentes.

En conclusion, il n'a pas été mis en évidence de facteur environnemental, autre que les rayonnements ionisants, lié de manière convaincante à un risque plus élevé de cancer de la thyroïde. Les études actuelles sur les pesticides sont insuffisamment documentées pour être conclusives, mais cette situation s'améliorera rapidement avec l'augmentation du suivi des grandes cohortes d'agriculteurs.

Bibliographie

ACQUAVELLA JF, DELZEL EL, CHENG H, LYNCH CF, JOHNSON G. Mortality and cancer incidence among alachlor manufacturing workers 1968–99. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 680-685

ALAVANJA A, SANDLER MC, MCMASTER DP, ZAHM SB, MCDONNELL SH, et coll. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 362-369

ALAVANJA MCR, SANDLER DP, LYNCH CF, KNOTT C, LUBIN JH et coll. Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31** : 39-45

ANTONELLI A, FERRI C, FALLAHI P, PAMPANA A. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: A case-control study. *Thyroid* 2007, **17** : 447-451

ARISAWA K, SODA M, AKAHOSHI M, FUJIWARA S, UEMURA H, et coll. Human T-cell lymphotropic virus type-1 infection and risk of cancer: 15.4 year longitudinal study among atomic bomb survivors in Nagasaki, Japan. *Cancer Sci* 2006, **97** : 535-539

ARNBJORNSSON E, ARNBJORNSSON A, OLAFSSON A. Thyroid cancer incidence in relation to volcanic activity. *Arch Environ Health* 1986, **41** : 36-40

BEANE FREEMAN LE, BONNER MR, BLAIR A, HOPPIN JA, SANDLER DP, et coll. Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. *Am J Epidemiol* 2005, **162** : 1070-1079

BLAIR A, SANDLER D, TARONE R, LUBIN J, THOMAS K, et coll. Mortality among Participants in the Agricultural Health Study. *Ann Epidemiol* 2005, **15** : 279-285

BONNER MR, LEE WJ, SANDLER DP, HOPPIN JA, DOSEMECI M, ALAVANJA MCR. Occupational exposure to carbofuran and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 285-289

BONNER MR, COBLE J, BLAIR A, BEANE FREEMAN LE, HOPPIN JA, et coll. Malathion exposure and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2007, **166** : 1023-1034

COLONNA M, GUIZARD AV, SCHVARTZ C, VELTEN M, RAVERDY N, et coll. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: A study of data from six cancer registries in France (1983–2000). *Eur J Cancer* 2007, **43** : 891-900

DE ROOS AJ, BLAIR A, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, SVEC M, et coll. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 49-54

FINCH JM, OSIMITZ TG, GABRIEL KL, MARTIN T, HENDERSON WJ, et coll. A mode of action for induction of thyroid gland tumors by Pyrethrins in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006, **214** : 253-262

FINCHAM SM, UGNAT AM, HILL GB, KREIGER N, MAO Y. Is occupation a risk factor for thyroid cancer? Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *J Occup Environ Med* 2000, **42** : 318-322

FRANCESCHI S, FASSINA A, TALAMINI R, MAZZOLINI A, VIANELLO S, et coll. Risk factors for thyroid cancer in northern Italy. *Int J Epidemiol* 1989, **18** : 578-584

FUJINO Y, TAMAKOSHI A, HOSHIYAMA Y, MIKAMI H, OKAMOTO N, et coll. Prospective study of transfusion history and thyroid cancer incidence among females in Japan. *Int J Cancer* 2004, **112** : 722-725

GALANTI MR, SPAREN P, KARLSSON A, GRIMELIUS L, EKBOM A. Is residence in areas of endemic goiter a risk factor for thyroid cancer? *Int J Cancer* 1995, **61** : 615-621

GIORDANO TP, HENDERSON L, LANDGREN OLA, CHIAO EY, KRAMER JR, et coll. Risk of non-hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in us veterans with Hepatitis C Virus. *JAMA* 2007, **297** : 2010-2017

GOODMAN MT, YOSHIZAWA CN, KOLONEL LN. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer* 1988, **61** : 1272-1281

HENDERSON BE, KOLONEL LN, DWORSKY R, KERFORD D, MORI E, et coll. Cancer incidence in the islands of the Pacific. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985, **69** : 73-81

HOU L, LEE WJ, RUSIECKI JA, HOPPIN JA, BLAIR A, et coll. Pendimethalin exposure and cancer incidence among pesticide applicators. *Epidemiology* 2006, **17** : 1-6

HURLEY PM, HILL RN, WHITING RJ. Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 437-445

KUNG TM, NG WL, GIBSON JB. Volcanoes and carcinoma of the thyroid: a possible association. *Arch Environ Health* 1981, **36** : 265-267

LEE WJ, BLAIR A, HOPPIN JA, LUBIN JH, RUSIECKI JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Nat Cancer Inst* 2004a, **96** : 1781-1789

LEE WJ, HOPPIN JA, BLAIR A, LUBIN JH, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epid* 2004b, **159** : 373-380

LEVI F, FRANCESCHI S, LA VECCHIA C, NEGRI E, GULIE C, et coll. Previous thyroid disease and risk of thyroid cancer in Switzerland. *Eur J Cancer* 1991, **27** : 85-88

LOPE V, POLLAN M, GUSTAVSSON P, PLATO N, PEREZ-GOMEZ B, et coll. Occupation and thyroid cancer risk in Sweden. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 948-957

LYNCH SM, RUSIECKI JA, BLAIR A, DOSEMECI M, LUBIN J, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to cyanazine in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspec* 2006, **114** : 1248-1252

MAHAJAN R, BLAIR A, LYNCH CF, SCHROEDER P, HOPPIN JA, et coll. Fonofos exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2006a, **114** : 1838-1842

MAHAJAN R, BONNER MR, HOPPIN JA, ALAVANJA MCR. Phorate exposure and incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2006b, **114** : 1205-1209

MAHAJAN R, BLAIR A, COBLE J, LYNCH CF, HOPPIN JA, et coll. Carbaryl exposure and incident cancer in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **121** : 1799-1805

MALLIN K, MCCANN K, D'ALOISIO A, FREELS S, PIORKOWSKI J, et coll. Cohort mortality study of capacitor manufacturing workers, 1944-2000. *J Occup Environ Med* 2004, **46** : 565-576

MONTELLA M, PEZZULLO L, CRISPO A, IZZO F, AMORE A, et coll. Risk of thyroid cancer and high prevalence of hepatitis C virus. *Oncol Rep* 2003a, **10** : 133-136

MONTELLA M, PEZZULLO L, CRISPO A. Risk of thyroid cancer and high prevalence of hepatitis C virus. *Oncol Reports* 2003b, **10** : 133-136

NORDBY KC, ANDERSEN A, IRGENS LM, KRISTENSEN P. Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in farmers' families. *Scand J Work Environ Health* 2005, **31** : 89-96

OZDARENDELI A, CAMCI C, AYGEN E, KIRKIL C, TOROMAN ZA, et coll. SV40 in human thyroid nodules. *J Clin Virol* 2004, **30** : 337-340

PURDUE MP, HOPPIN JA, BLAIR A, DOSEMECI M, ALAVANJA MC. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **120** : 642-649

ROBINSON CF, WALKER JT. Cancer mortality among women employed in fast-growing U.S. occupations. *Am J Indust Med* 1999, **36** : 186-192

RUSIECKI JA, DE ROOS A, LEE WJ, DOSEMECI M, LUBIN JH, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Nat Cancer Inst* 2004, **96** : 1375-1382

SAMANIC C, RUSIECKI JA, DOSEMECI M, HOU L, HOPPIN JA, et coll. Cancer incidence among applicators exposed to dicamba in the Agricultual Health Study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1521-1526

SATHIAKUMAR N, DELZELL E, RODU B, BEALL C, MYERS S. Cancer incidence among employees at a petrochemical research facility. *J Occup Environ Med* 2001, **43** : 166-174

TAKAGI H, MITSUMORI K, ONODERA H, NASU M, TAMURA T, et coll. Improvement of a two-stage carcinogenesis model to detect modifying effects of endocrine disrupting chemicals on thyroid carcinogenesis in rats. *Cancer Lett* 2002, **178** : 1-9

TINGLE CC, ROTHER JA, DEWHURST CF, LAUER S, KING WJ. Fipronil: environmental fate, ecotoxicology, and human health concerns. *Rev Environ Contam Toxicol* 2003, **176** : 1-66

UHRY Z, COLONNA M, REMONTET L, GROSCLAUDE P, CARRÉ N, et coll. Estimating infra-national and national thyroid cancer incidence in France from cancer registries data and national hospital discharge database. *Eur J Epidemiol* 2007, **22** : 607-614

VIVALDI A, PACINI F, MARTINI F, IACCHERI L, PEZZETTI F, et coll. Simian virus 40-like sequences from early and late regions in human thyroid tumors of different histotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88** : 892-899

WINGREN G, HATSCHEK T, AXELSON O. Determinants of papillary cancer of the thyroid. *Am J Epidemiol* 1993, **138** : 482-491

WOLF DC, ALLEN JW, GEORGE MH, HESTER SD, SUN G, et coll. Toxicity profiles in rats treated with tumorigenic and nontumorigenic triazole conazole fungicides: Propiconazole, triadimefon, and myclobutanil. *Toxicol Pathol* 2006, **34** : 895-902

WONG EY, RAY R, GAO DL, WERNLI KJ, LI W, et coll. Reproductive history, occupational exposures, and thyroid cancer risk among women textile workers in Shanghai, China. *Int Arch Occup Environ Health* 2006, **79** : 251-258

50

Polymorphismes génétiques et interactions gènes-environnement[45]

Les études sur les facteurs génétiques de susceptibilité au cancer différencié de la thyroïde sont rares et de petite taille.

Réparation de l'ADN

Trois études ont abordé les polymorphismes des gènes de la réparation de l'ADN, la plupart avaient la puissance nécessaire pour mettre en évidence un *odds ratio* de 2. Malgré cela, aucun rôle des polymorphismes de *XRCC7*, *RAD51*, *RAD52*, *BRCA1* et *BRCA2* (Sturgis et coll., 2005) dans le risque de cancer thyroïdien n'a été mis en évidence. Une association a été mise en évidence pour *CHEK2*, en particulier pour une mutation tronquante (OR = 4,9 ; p = 0,0006) (Cybulski et coll., 2004), pour *XRCC3* (OR = 2,1 ; IC 95 % [1,3-3,4]) (Sturgis et coll., 2005) et pour *ERCC2* (OR = 3,1 ; IC 95 % [1,4-7,1]) (Silva et coll., 2005), pour lequel 4 loci ont été étudiés, mais ces associations étaient à la limite de la significativité et doivent être confirmées, ce qui n'a pas été le cas à ce jour.

Contrôle du cycle cellulaire

Le rôle de l'allèle Pro de *P53* a été étudié dans 2 études (Granja et coll., 2004a ; Rogounovitch et coll., 2006), dont une portait sur des populations irradiées (voir plus loin), incluant un total de 267 cas et 466 témoins et conduisant à un *odds ratio* commun égal à 2,0 (IC 95 % [1,2-3,6]). Il y avait une hétérogénéité significative (p = 0,02) entre les résultats des 2 études,

45. Elisabeth Adjad a contribué à la rédaction de ce chapitre.

due à une différence de fréquence de cet allèle entre les populations témoins des 2 études.

Les polymorphismes de *CDKN2A* ont été étudiés dans une étude portant sur 173 cas et 3 000 témoins (Debniak et coll. 2006), mais la fréquence de ces polymorphismes et, donc, la puissance de l'étude, était très faible : 3,1 % chez les témoins.

Voies de signalisation kinases dépendantes

Les polymorphismes de *Ret* ont été analysés dans 3 études (Lesueur et coll., 2002 ; Ho et coll., 2005 ; Lönn et coll., 2007) regroupant un total de 509 cas et 980 témoins. Il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les études pour la relation entre cancer de la thyroïde et présence de l'allèle rare pour l'exon 2 (p = 0,3), l'exon 13 (p = 0,2), l'exon 14 (p = 0,1), et l'exon 15 (p = 0,3). Malgré une puissance de 99 % pour mettre en évidence un *odds ratio* de 2, aucune relation significative n'a été mise en évidence entre la fréquence du cancer de la thyroïde et le fait d'être porteur de l'allèle rare pour l'exon 2 (OR = 0,9 ; IC 95 % [0,7-1,2]), l'exon 13 (OR = 0,9 ; IC 95 % [0,7-1,2]), l'exon 14 (OR = 1,0 ; IC 95 % [0,7-1,3]), ni l'exon 15 (OR = 0,9 ; IC 95 % [0,7-1,2]). À l'opposé, une hétérogénéité existait pour les résultats concernant l'exon 11 (p = 0,05) : un *odds ratio* élevé a été observé dans la cohorte de techniciens en radiologie pour les porteurs de l'allèle A (Lönn et coll., 2007), mais pas dans une autre étude (OR = 0,6) (Ho et coll., 2005).

Métabolisme des xénobiotiques

Un rique plus faible de cancer thyroïdien a été observé chez les porteurs d'allèles correspondant aux faibles métaboliseurs pour les gènes codant pour les enzymes phase 1 CYP1A1 (Bufalo et coll., 2006) et CYP2D6 (Lemos et coll., 2007), ce qui suggère que l'activation des procarcinogènes par les sujets porteurs d'allèles sauvages de ces enzymes, qui sont des métaboliseurs actifs, augmente le risque de cancer thyroïdien.

Les polymorphismes des gènes des GST ont été étudiés dans 7 publications (Morari et coll., 2002 ; Canbay et coll., 2003 ; Hernandez et coll., 2003 ; Gaspar et coll., 2004 ; Granja et coll., 2004b ; Bufalo et coll., 2006 ; Ho et coll., 2006), dont 3 portaient, au moins en partie, sur des patients communs (Morari et coll., 2002 ; Granja et coll., 2004b ; Bufalo et coll., 2006). Au total, GSTM1 a été étudié chez 537 cas et 1 344 témoins, GSTT1 chez 505 cas et 1 300 témoins, et GSTP1 chez 348 cas et 523 témoins. L'analyse poolée de ces études montre qu'il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les

études pour GSTM1 (p = 0,4), GSTP1 (p = 0,7) ni GSTT1 (p = 0,9), et conduit à une estimation des *odds ratio* communs très faibles : 1,3 (p = 0,02 ; IC 95 % [1,04-1,6]), 0,89 (p = 0,8 ; IC 95 % [0,67-1,2]) et 1,3 (p = 0,07 ; IC 95 % [,98-1,6]). Malgré ces résultats négatifs, une association très nette a été retrouvée de manière homogène (p = 0,3) dans 3 études entre la combinaison des 2 allèles nuls pour GSTM1 et GSTT1 et le risque de cancer de la thyroïde (OR = 1,7 ; IC 95 % [1,2-2,5] ; p = 0,004).

Métabolisme hormonal

Plusieurs polymorphismes de *TSHR* ont été analysés. Dans 2 études (Matakidou et coll., 2004 ; Lönn et coll., 2007), le seul polymorphisme commun était D727E, pour lequel l'*odds ratio* était OR = 0,8 (IC 95 % [0,5-1,1]) et il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les études (p = 0,9). La fréquence des autres polymorphismes de *TSHR* n'était pas différente entre les cas et les témoins. La seule étude sur le gène de la thyroglobuline (Tg) a montré que les porteurs de l'allèle Q2511R avaient un risque accru de cancer thyroïdien (OR = 1,6 ; IC 95 % [1,1-2,3] ; p = 0,02) (Matakidou et coll., 2004), mais ces résultats doivent être confirmés par d'autres études. De même, les résultats selon lesquels les micro-satellites de *BAT-40* et de *THRA1* d'une certaine longueur sont liés à une réduction du risque de cancer thyroïdien (Baida et coll., 2005), doivent être confirmés, car abordés à ce jour dans une seule étude. En effet, une analyse de cette dernière étude prenant en compte la taille de ces micro-satellites, comme une variable continue, au lieu de comparer des catégories de taille, conduit à une absence de liaison pour *THRA1* (p = 0,3) comme pour *BAT-40* (p = 0,3).

Interaction avec les radiations ionisantes

Seules 3 publications, portant sur *P53*, *RET*, *TSHR*, ont directement ou indirectement, abordé l'interaction avec les facteurs environnementaux. Dans ces 3 publications, le facteur environnemental étudié était les radiations. Aucune publication n'a porté à ce jour sur l'interaction entre les facteurs génétiques de susceptibilité et d'autres facteurs environnementaux.

P53

Le gène *p53* possède un seul polymorphisme au niveau du codon 72, responsable d'une variation Arg → Pro. Une étude a comparé la fréquence de ces allèles chez 116 cas de cancer papillaire survenu chez des sujets ukrainiens et

russes ayant été exposés aux retombées de l'accident de Tchernobyl, avec celle de 53 cas de cancer papillaire sporadique et de 313 témoins sains. Parmi les cas de cancers supposés radio-induits, 68 patients étaient âgés de plus de 18 ans au moment du diagnostic. Une sous-représentation significative de l'allèle homozygote Arg/Arg a été observée chez les 68 cas radio-induits par rapport aux témoins (OR = 0,50 ; IC 95 % [0,29-0,86]) et par rapport aux cas sporadiques (OR = 0,36 ; IC 95 % [0,17-0,76]) (Rogounovitch et coll., 2006) de la même étude. Ces résultats suggèrent que ce génotype pourrait jouer un rôle protecteur contre le cancer papillaire radio-induit. Des résultats moins nets, mais non significativement différents avaient été observés pour les sujets de moins de 18 ans. L'interprétation de ce résultat est rendu très difficile par le fait que les auteurs ne précisent à aucun moment le statut des témoins vis-à-vis de l'exposition, mais seulement qu'il s'agit de volontaires russes caucasiens. De plus, la comparaison des résultats avec ceux d'une autre étude, effectuée en population générale et non dans une population irradiée (Granja et coll., 2004a), montre qu'il y avait une hétérogénéité significative (p = 0,02) entre les résultats des 2 études, mais due à une différence de fréquence allélique entre les populations témoins des 2 études, et n'est donc probablement pas imputable à l'étiologie radio-induite des cancers d'une des études.

RET

Le gène *RET* code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase qui active notamment la voie des MAP kinases. En dehors des réarrangements chromosomiques conduisant à la formation des formes activées RET/PTC, fusion du domaine tyrosine kinase de RET avec d'autres gènes, différents variants répartis le long du gène *RET* ont été découverts.

Les mutations décrites à ce jour sont localisées dans les exons 2 (G135A, A45A), 7 (G1296A, A432A), 11 (C2071A, G691S), 13 (T2307G, L769L), 14 (C2508T, S836S) et 15 (C2712G, S904S). Ces polymorphismes ne sont pas liés, sauf les mutations C2071A de l'exon 11 et C2712G de l'exon 15.

Dans une étude incluant 167 cas et 491 témoins, issus d'une cohorte de techniciens radiologistes, et portant sur les exons 7, 11, 13, et 14, un risque plus élevé de cancer papillaire a été observé chez les femmes de moins de 38 ans porteuses de l'allèle S situé sur l'exon 11 (RET G691S) (OR = 2,1 ; IC 95 % [1,2-3,7] chez les hétérozygotes et OR = 3,7 ; IC 95 % [1,1-11,8] chez les homozygotes) (Lönn et coll., 2007). Les doses moyennes reçues par les cas et les témoins étaient similaires (de l'ordre de 45 mGy), mais les auteurs n'ont pas détaillé les résultats en fonction des doses reçues. L'influence de l'irradiation ne peut donc être abordée qu'indirectement, par comparaison avec les résultats de la seule autre étude ayant porté sur l'exon 11 (Ho et coll., 2005), et qui incluait 101 cas et 174 témoins. Il y avait une

hétérogénéité significative entre les résultats de ces études, l'*odds ratio* observé dans la cohorte de techniciens en radiologie pour les porteurs de l'allèle A (Lönn et coll., 2007) était supérieur (p = 0,05) à celui (non significatif) observé dans l'étude effectuée en population générale (OR = 0,6) (Ho et coll., 2005). Cette différence était due à une différence chez les cas de cancer de la thyroïde et non chez les témoins : les porteurs de l'allèle S sur l'exon 11 étaient plus fréquents chez les cas issus de la cohorte de techniciens radiologistes que chez ceux de la population générale (p = 0,04). Ces résultats vont dans le sens d'une interaction avec les rayonnements ionisants mais doivent être confirmés.

Récepteur de la thyrotropine (TSHR)

Les mutations du récepteur de la thyrotropine sont associées à la survenue de pathologies bénignes de la thyroïde. Une association non significative (OR = 0,6 ; IC 95 % [0,1-2,9] pour les hétérozygotes, p = 0,11) entre un polymorphisme de ce gène, N187N (T > C), et le risque de cancer de la thyroïde a été mise en évidence dans une étude incluant 167 cas et 491 témoins, issus de la cohorte des techniciens radiologistes des États-Unis (Lönn et coll., 2007). Deux autres polymorphismes de ce gène avaient été étudiés. Il est très difficile de comparer ces résultats avec ceux d'autres études portant sur les cas survenant sans antériorité d'irradiation, car la seule étude publiée à ce jour a porté sur deux polymorphismes, dont un commun avec l'étude des radiologistes, D727E (C > G), et n'a pas mis en évidence d'association, bien que portant sur 304 cas et 400 témoins (Matakidou et coll., 2004).

En conclusion, les études sur l'influence des facteurs génétiques sur la relation entre les expositions aux cancérogènes et le risque de cancer de la thyroïde ne font que commencer et ne sont pas suffisamment probantes actuellement.

Un total de 18 études, de type gènes candidats, a porté à ce jour sur les variants de l'ADN prédisposant au cancer de la thyroïde. Ces études concernent les gènes du contrôle du cycle cellulaire, ceux des voies de signalisation kinases dépendantes, ceux des différentes voies de réparation de l'ADN, ceux du métabolisme, et ceux des hormones thyroïdiennes. Aucune étude de type « *genome wide* » n'a été publiée à ce jour.

Les seuls résultats convaincants, car retrouvés de manière cohérente dans plusieurs études, concernent les porteurs d'allèles nuls pour la combinaison GSTT1 et GSTM1, qui seraient plus à risque de développer un cancer de la thyroïde. Il semble également que, chez les sujets exposés aux rayonnements ionisants, les porteurs de l'allèle S pour l'exon 11 du gène *RET* soient plus à risque de cancer thyroïdien. Les autres résultats doivent être confirmés sur plusieurs études.

Bibliographie

BAIDA A, FARRINGTON SM, GALOFRÉ P, MARCOS R, VELÁZQUEZ A. Thyroid cancer susceptibility and THRA1 and BAT-40 repeats polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 638-642

BUFALO NE, LEITE JL, GUILHEN AC, MORARI EC, GRANJA F, et coll. Smoking and susceptibility to thyroid cancer: an inverse association with CYP1A1 allelic variants. *Endocr Relat Cancer* 2006, **13** : 1185-1193

CANBAY E, DOKMETAS S, CANBAY EI, SEN M, BARDAKCI F. Higher glutathione transferase GSTM1 0/0 genotype frequency in young thyroid carcinoma patients. *Curr Med Res Opin* 2003, **19** : 102-106

CYBULSKI C, GORSKI B, HUZARSKI T, MASOJ B, MIERZEJEWSKI M, et coll. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2004, **75** : 1131-1135

DEBNIAK T, SCOTT RJ, HUZARSKI T, BYRSKI T, ROZMIAREK A, et coll. CDKN2A common variant and multi-organ cancer risk--a population-based study. *Int J Cancer* 2006, **118** : 3180-3182

GASPAR J, RODRIGUES S, GIL OM, MANITA I, FERREIRA TC, et coll. Combined effects of glutathione S-transferase polymorphisms and thyroid cancer risk. *Cancer Genet Cytogenet* 2004, **151** : 60-67

GRANJA F, MORARI J, MORARI EC, CORREA LA, ASSUMPÇÃO LV, WARD L. Proline homozygosity in codon 72 of p53 is a factor of susceptibility for thyroid cancer. *Cancer Lett* 2004a, **210** : 151-157

GRANJA F, MORARI J, MORARI EC, CORREA LA, ASSUMPÇÃO LV, WARD LS. GST profiling may be useful in the screening for thyroid nodule malignancy. *Cancer Lett* 2004b, **209** : 129-137

HERNANDEZ A, CESPEDES W, XAMENA N, SURRALLÉS J, CREUS A, et coll. Glutathione S-transferase polymorphisms in thyroid cancer patients. *Cancer Lett* 2003, **190** : 37-44

HO T, LI G, ZHAO C, WEI Q, STURGIS EM. RET polymorphisms and haplotypes and risk of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope* 2005, **115** : 1035-1041

HO T, ZHAO C, ZHENG R, LIU Z, WEI Q, STURGIS EM. Glutathione S-transferase polymorphisms and risk of differentiated thyroid carcinomas: a case-control analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006, **132** : 756-761

HU Z, WEI Q, WANG X, SHEN H. DNA repair gene XPD polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2004, **46** : 1-10

LEMOS MC, CARRILHO F, RODRIGUES F, COUTINHO E, GOMES L, et coll. Genetic polymorphism of CYP2D6 influences susceptibility to papillary thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2007, **67** : 180-183

LESUEUR F, CORBEX M, MCKAY JD, LIMA J, SOARES P, et coll. Specific haplotypes of the RET proto-oncogene are over-represented in patients with sporadic papillary thyroid carcinoma. *J Med Genet* 2002, **39** : 260-265

LÖNN S, BHATTI P, ALEXANDER BH, PINEDA MA, DOODY MM, et coll. Papillary thyroid cancer and polymorphic variants in TSHR- and RET-related genes: a nested case-control study within a cohort of U.S. radiologic technologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, **16** : 174-177

MATAKIDOU A, HAMEL N, POPAT S, HENDERSON K, KANTEMIROFF T, et coll. Risk of non-medullary thyroid cancer influenced by polymorphic variation in the thyroglobulin gene. *Carcinogenesis* 2004, **25** : 369-373

MORARI EC, LEITE JL, GRANJA F, DA ASSUMPÇÃO LV, WARD LS. The null genotype of glutathione s-transferase M1 and T1 locus increases the risk for thyroid cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, **11** : 1485-1488

ROGOUNOVITCH TI, SAENKO VA, ASHIZAWA K, SEDLIAROU IA, NAMBA H, et coll. TP53 codon 72 polymorphism in radiation-associated human papillary thyroid cancer. *Oncol Rep* 2006, **15** : 949-956

SILVA SN, GIL OM, OLIVEIRA VC, CABRAL MN, AZEVEDO AP, et coll. Association of polymorphisms in ERCC2 gene with non-familial thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 2407-2412

STURGIS EM, ZHAO C, ZHENG R, WEI Q. Radiation response genotype and risk of differentiated thyroid cancer: a case-control analysis. *Laryngoscope* 2005, **115** : 938-945

Principaux constats et propositions

Les cancers différenciés de la thyroïde se développent à partir des cellules épithéliales thyroïdiennes (les thyrocytes) responsables de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. Ils se distinguent en carcinomes bien différenciés, carcinomes moyennement ou peu différenciés et carcinomes anaplasiques. Les carcinomes différenciés les plus répandus sont les cancers papillaires (environ 80 %) ; les cancers vésiculaires ou folliculaires bien différenciés sont formés de structures folliculaires isolées les unes des autres et stockant dans leur lumière la thyroglobuline (colloïde). Les microcancers (30 à 45 %) n'évoluent pas en général vers un cancer d'expression clinique.

Les réarrangements du récepteur de la tyrosine kinase (RET et TRK) constituent l'anomalie principale rencontrée dans les cancers papillaires de la thyroïde. Des aberrations du gène *TP53* sont observées dans 20 à 30 % des cas de cancers peu différenciés, ce qui suggère la possibilité d'une transformation vers une forme anaplasique. Les anomalies rencontrées dans les cancers anaplasiques sont multiples en particulier sur tous les éléments du cycle cellulaire.

La synthèse des hormones fait appel à des réactions chimiques qui impliquent le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et la thyroperoxydase, et aboutissent à la formation de radicaux libres. Il est tentant de mettre en parallèle les maladies auto-immunes et la tumorigenèse thyroïdienne avec le stress oxydatif inhérent à l'hormonosynthèse thyroïdienne.

La connaissance des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la fonction thyroïdienne permet de faire des hypothèses quant aux processus possibles d'installation d'un cancer. Le stockage de l'iode sous forme de résidus iodotyrosyles et l'agrégation de la thyroglobuline iodée nécessitent la formation de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène. Un excès d'iodures entraîne un risque accru de cancer. À l'inverse, la carence en iode produit une sécrétion excessive de TSH, donc une stimulation des processus d'hormonosynthèse et une prolifération anormale de la glande.

Augmentation de l'incidence

Le cancer de la thyroïde est un cancer relativement rare. Il est environ 2 à 3 fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme. En France, avec 3 711 nouveaux cas estimés en 2000 dont 78 % survenant chez la femme, le cancer

thyroïdien représente 1 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer et se situe au 17e rang chez l'homme et au 10e rang chez la femme. Les taux d'incidence standardisés sont de 2,2 chez l'homme et de 7,5/100 000 chez la femme.

À travers le monde, on observe, sur les vingt dernières années, une augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde. En France, entre 1980 et 2000, cette incidence a augmenté en moyenne annuellement de près de 3 % chez l'homme et de près de 5 % chez la femme, soit 170 nouveaux cas supplémentaires par an. Cette augmentation concerne essentiellement le cancer papillaire. Il augmente de 8 % et 9 % par an respectivement chez l'homme et chez la femme sur cette période.

L'évolution de l'incidence peut correspondre à une augmentation réelle du nombre de nouveaux cancers de la thyroïde. Mais, il ne faut pas négliger la découverte de cas jusque là ignorés, grâce à l'éducation du corps médical et du public, concourant à des examens plus exhaustifs de la thyroïde, notamment par l'échographie et la cytoponction thyroïdienne.

En 2004, on a dénombré 417 décès par cancer de la thyroïde pour l'ensemble de la population métropolitaine. La part de ces décès dans la mortalité générale est très faible. Les taux de décès standardisés par âge ont fortement diminué entre 1974 et 1994 et ceci quel que soit le sexe et l'âge.

Facteur de risque reconnu : les rayonnements ionisants

La relation entre rayonnements ionisants et risque de cancer de la thyroïde a été mise en évidence par de nombreuses études épidémiologiques. Le suivi de la population irradiée lors des bombardements de Hiroshima et Nagasaki et le suivi des patients soumis à des irradiations externes dans le cadre médical a permis de mettre en évidence une augmentation du risque de cancer de la thyroïde pour des doses de rayonnements ionisants relativement faibles, surtout en cas d'irradiation au cours de l'enfance. L'article le plus récent sur les irradiés de Hiroshima et Nagasaki, montre que dans le groupe ayant reçu une dose moyenne à la thyroïde < 100 mGy, le pourcentage de cancer de la thyroïde attribuable à l'irradiation est de 4 %. L'âge à l'exposition apparaît comme un facteur modificateur majeur du risque avec une tendance forte à la diminution du risque lorsque l'âge à l'exposition augmente.

L'accident de Tchernobyl a montré que l'irradiation interne par l'iode 131 au cours de l'enfance était responsable de cancers thyroïdiens radio-induits. Une étude cas-témoins réalisée sur des populations exposées avant 15 ans dans les zones les plus contaminées retrouvait pour une dose à 1 Gy un excès de risque relatif de 4,5 à 7,4 selon le modèle utilisé, pour des doses moyennes à la thyroïde variant de 40 mGy à 365 mGy, selon les régions étudiées.

En France, compte tenu de l'absence de signature histopathologique et moléculaire des cancers radio-induits de la thyroïde, et face à une exposition

moyenne faible de la population française, il est difficile de préciser l'éventuelle responsabilité de contaminations dues aux retombées radioactives de l'accident de Tchernobyl. La mise en place d'une étude épidémiologique analytique rétrospective est un pas dans le bon sens, mais elle devra comprendre une reconstruction individuelle des doses reçues au moment de l'accident, difficile à mener de façon rétrospective, et nécessitant la collaboration de l'IRSN et de l'Inserm. Actuellement, pour Tchernobyl, comme pour les essais militaires, la biodosimétrie, bien qu'imparfaite, peut être un recours en cas de contestation juridique.

Chez les adultes, la relation n'est pas clairement démontrée, surtout pour des doses faibles. La relation dose-réponse généralement admise est une loi linéaire mais certains auteurs soutiennent l'existence d'un seuil. En cas de contamination interne, le statut iodé des personnes semble avoir un rôle important. Il semble également que, chez les sujets exposés aux rayonnements ionisants, les porteurs de l'allèle S pour l'exon 11 du gène *RET* soient plus à risque de cancer thyroïdien.

Recommandations

L'utilisation en gestion de risque d'un seuil pratique à 100 mSv est actuellement un sujet de débat non résolu entre les partisans de ce seuil et les partisans d'une relation linéaire entre la dose absorbée et l'apparition de radiocancers chez l'homme. Schématiquement, les tenants du seuil reprochent aux études épidémiologiques des extrapolations des risques mesurés vers les faibles doses, incapables d'affirmer la linéarité du risque. Les partisans d'une extrapolation linéaire, voire dans certains cas supralinéaire, ne jugent pas concluants les travaux de laboratoire suggérant la probabilité d'un seuil dû aux défenses de l'organisme vis-à-vis des faibles doses. Tous sont d'accord pour souhaiter de nouveaux travaux sur les risques encourus aux faibles doses. Les données récentes épidémiologiques ne permettent pas d'exclure une relation linéaire à des niveaux d'exposition plus faibles. Ce débat concerne cependant principalement l'irradiation des adultes. Dans le cas des enfants, et en particulier pour la thyroïde, les études épidémiologiques suggèrent très fortement une augmentation du risque pour des doses de rayonnements ionisants inférieures à 100 mSv. Il est donc souhaitable de poursuivre les travaux de recherche aussi bien en épidémiologie qu'en biologie moléculaire et génétique.

Même si des incertitudes persistent sur le risque de cancer de la thyroïde aux faibles doses d'irradiation, elles justifient pleinement une grande prudence en ce qui concerne la prévention des cancers radio-induits thyroïdiens. Chez l'enfant, le tissu thyroïdien est extrêmement sensible à la radiocancérogenèse et un éventuel seuil ne pourrait être que très bas. Une menace de contamination par l'iode 131 doit entraîner l'administration d'iodure stable chez le sujet jeune.

Toute irradiation de la thyroïde d'un sujet jeune dans le cadre d'examens diagnostiques (radiologie conventionnelle ou scanner) doit être justifiée cliniquement et une dose d'irradiation la plus faible possible doit être délivrée. Il est souhaitable que soit mis en place un fichier national des doses reçues par chaque individu aux principaux organes radiosensibles durant chaque examen radiologique, sur le modèle du fichier existant pour les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants. Dans un premier temps, ce fichier pourra être limité aux enfants et aux adolescents.

À ce jour, il n'a pas été mis en évidence de facteur environnemental, autre que les rayonnements ionisants, lié de manière convaincante à une augmentation de risque de cancer de la thyroïde. Plusieurs pesticides sont des cancérogènes prouvés chez les rongeurs, mais les études épidémiologiques réellement informatives sont encore insuffisantes, et il n'est pas possible d'infirmer ou de confirmer chez l'homme les résultats obtenus chez l'animal. Dans cette optique, il est essentiel de poursuivre le suivi des grandes cohortes d'agriculteurs.

Enfin, l'incidence élevée des cancers thyroïdiens dans les îles, en particulier volcaniques, suggère un rôle des éléments, notamment des métaux, présents dans le sol de ces îles. Ces facteurs ont été très peu étudiés à ce jour, et il est important de développer les études les prenant en compte.

À côté de l'effet mutagène des radiations ionisantes, deux mécanismes majeurs sont susceptibles de favoriser l'expression cancéreuse des cellules épithéliales thyroïdiennes :
- la promotion par stimulation excessive de la thyroïde par la TSH ;
- la dégradation par surexpression du stress oxydatif nécessaire à la synthèse hormonale.

La solution pour contrecarrer ces mécanismes est le maintien de l'homéostasie thyroïdienne. Extrêmement simple dans son principe, elle n'est pas toujours facile à mettre en œuvre. Elle nécessite avant tout un apport alimentaire en iode adéquat (adultes 100 µg/j, enfants 150 µg/j et femmes enceintes 200 µg/j). En France, pays qui correspond à une zone de carence relative en iode, cela nécessiterait une supplémentation iodée systématique de certains produits alimentaires de base (pain, eau).

XI

Exposition aux agents chimiques et physiques

51

Modalités d'évaluation dans l'environnement général

L'exposition résulte du contact entre un organisme et un agent. Elle se définit donc à la fois par le milieu d'apport (air, eau, sol, aliments) et par les voies de pénétration (inhalation, ingestion, contact cutanéo-muqueux, voie trans-placentaire).

Sa caractérisation fait référence à la notion d'intensité, c'est-à-dire au niveau des contaminants dans les milieux et à la quantité de milieux mis en jeu dans les apports, le produit des deux définissant la dose apportée qu'il convient de pondérer par la durée du contact. Les doses d'exposition interne et ciblée correspondent respectivement à la dose absorbée et à la dose biologiquement efficace, autrement dit biodisponible au niveau du récepteur spécifique (Pirkle et coll., 1995).

L'exposition est un processus dynamique qui fluctue d'un sujet à l'autre en fonction de son comportement, de son cadre et de son mode de vie et qui varie aussi selon l'agent dangereux considéré (Lioy et coll., 2005). Elle s'étudie dans les conditions réelles de vie et de travail des individus. Les sources de données étant différentes dans l'environnement général et en milieu professionnel, les modalités d'évaluation des expositions seront envisagées séparément dans chacun de ces environnements.

Les données contribuant à l'estimation des expositions sont, pour l'essentiel, des données micro-environnementales décrivant la qualité des milieux, de l'air, des eaux, du sol, des aliments, c'est-à-dire leur niveau de contamination au regard des différents polluants étudiés. Ces données proviennent surtout de mesurages, plus rarement de modélisation et concernent de larges populations.

Les données recueillies individuellement, qu'il s'agisse de mesures de dose externe, voire de mesures de dose interne, via des biomarqueurs d'exposition, sont beaucoup plus rares et sont issues d'études réalisées auprès d'échantillons de population, généralement de taille modeste.

Données micro-environnementales

Les données relatives à la qualité de l'air extérieur et intérieur, des aliments, des eaux et des sols seront successivement examinées.

Qualité de l'air extérieur

S'agissant de la qualité de l'air extérieur, elle peut être documentée par des données d'émission et d'immission[46].

Données d'émission

Les inventaires d'émission sont réalisés par le Centre interprofessionnel technique d'étude de la pollution atmosphérique (Citepa), conformément aux recommandations de la Commission économique pour l'Europe des Nations Unies (CEE-NU) (Citepa, 2004). Ils portent sur les substances retenues au titre des différents protocoles mis en œuvre dans le cadre de la Convention sur la pollution atmosphérique transfrontalière à longue distance (CPATLD) ainsi qu'au titre de la directive relative aux plafonds d'émissions nationaux. Les substances étudiées sont une trentaine et ont trait :

- à l'acidification : dioxyde de soufre (SO_2), oxydes d'azote (NOx ; monoxyde : NO ; dioxyde : NO_2), ammoniac (NH_3) ;
- à la pollution photochimique : monoxyde de carbone (CO), NOx et composés organiques volatils non méthaniques (COVNM) ;
- à l'accroissement de l'effet de serre : méthane (CH4), dioxyde de carbone (CO_2), protoxyde d'azote (N_2O_3), hydro-fluoro-carbures (HFC) ;
- aux métalloïdes et métaux lourds : arsenic (As), cadmium (Cd), chrome (Cr), cuivre (Cu), mercure (Hg), Nickel (Ni), plomb (Pb), sélénium (Se), zinc (Zn) ;
- aux composés organiques persistants (POP) : hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), dioxines et furanes, polychlorobiphényles (PCB) ;
- aux particules : particules totales en suspension–TPS, particules de diamètre aérodynamique moyen inférieur à 10 µm (PM_{10}), à 2,5 µm ($PM_{2,5}$), à 1 µm (PM_1).

La méthodologie adoptée est la méthodologie européenne Corinair. Divers inventaires successifs relatifs à plusieurs polluants ont ainsi été réalisés :

- Corinair 85 : SO_2, NOx, COVNM ;
- Corinair 90 : SO_2 , NOx, COVNM, CO, CO_2, N_2O_3, NH_3 ;
- Corinair 94 : 27 substances, soit la liste précédente complétée par 9 métaux lourds, par 10 POP et par les TPS.

46. L'immission caractérise la concentration des polluants dans l'air ambiant. C'est le stade final du cycle de la pollution atmosphérique qui concerne la qualité de l'air après concentration des polluants primaires (venus de l'émission) et des polluants secondaires créés après transformation des polluants primaires.

Toutes les émissions sont estimées en masse de substance sous la forme chimique citée.

Les activités anthropiques ou naturelles à l'origine des diverses substances dans l'atmosphère sont identifiées dans une nomenclature de référence regroupant 400 rubriques relatives aux sources linéaires, c'est-à-dire aux axes de communication, aux grandes sources ponctuelles et aux sources surfaciques, autrement dit aux sources mobiles. La résolution spatiale porte en général globalement sur la France métropolitaine, mais elle concerne également des entités administratives plus petites (régions, départements, unités urbaines…). Sauf cas particulier, les inventaires sont établis sur la base d'une année civile, sans distinction de périodes particulières, saison ou semaine. Les données sont accessibles sur Internet[47].

Données d'immission

Quarante associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) sont chargées de la mise en œuvre de réseaux de mesure pour le compte des pouvoirs publics (Ademe et Fédération Atmo, 2002). Les associations exercent leur mission à l'échelle d'une zone industrielle ou d'une agglomération pour certaines, à plus large échelle pour d'autres. Ces différences tiennent à des raisons historiques. Si dans le passé, elle s'est surtout concentrée autour de zones industrielles et dans quelques grandes villes, la surveillance de l'air s'est progressivement déployée vers d'autres zones et territoires plus étendus pouvant aller jusqu'au département, voire à la région. En effet, la Loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie a imposé un dispositif de surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement qui devait être mis en place au plus tard le 1er janvier 1997 dans les agglomérations de plus de 250 000 habitants, le 1er janvier 1998, dans les agglomérations de plus de 100 000 habitants et le 1er janvier 2000 sur l'ensemble du territoire.

Il existe trois niveaux d'observation :
- un niveau urbain, en vue de documenter la pollution atmosphérique de fond avec des stations urbaines ;
- un niveau de proximité, afin de caractériser la qualité de l'air près des sources de pollution (sites industriels, points noirs routiers) ou dans des zones sensibles, grâce à des stations industrielles ou de type « trafic » ;
- un niveau constitué de stations de type rural régional ou rural national, éloignées des sources locales de pollution atmosphérique.

Ainsi, sept classes de stations surveillent différents polluants :
- les stations de type « trafic » : CO, NOx, PM_{10} ;
- les stations industrielles : CO, SO_2, COV, NOx, HAP, métaux lourds ;

47. www.citepa.org

- les stations urbaines : NOx, PM_{10}, O_3, SO_2, COV ;
- les stations périurbaines : NOx, O_3 ;
- les stations rurales régionales : NOx, O_3 ;
- les stations rurales nationales : NOx, O_3 ;
- les stations spécifiques, mises en place pour des besoins particuliers tels que l'aide à la modélisation ou la prévision de situations de pollution.

Les stations fixes, au nombre de 720 en 2002, sont surtout localisées dans les zones urbaines, industrielles et périurbaines, zones les plus peuplées. Le nombre de stations dépend du caractère industrialisé et urbanisé de la région et est globalement proportionnel à la population des unités urbaines. Ainsi, 90 % des stations sont situées dans des espaces à dominante urbaine qui regroupent 75 % de la population française. À l'heure actuelle, 77, 144 et 521 stations disposent d'un historique de mesure de respectivement plus de 20 ans, 10 à 20 ans et moins de 10 ans tandis que 96 stations ont été implantées entre 2000 et 2002.

En ce qui concerne les méthodes d'investigation, les stations fixes sont équipées d'instruments de mesures automatiques dédiés à la mesure d'un polluant donné ou multi-polluants. Les analyseurs automatiques utilisés font appel à diverses techniques de mesure souvent normalisées au niveau national (Afnor), européen (CEN) ou international (ISO) et qui reposent sur les propriétés chimiques ou physiques des constituants d'intérêt. Ainsi, le SO_2 est dosé par fluorescence ultra-violette, l'ozone par photométrie ultra-violette, les oxydes d'azote par chimiluminescence, le benzène après piégeage par du charbon actif et désorption thermique, par chromatographie avec détection à ionisation de flamme couplée à la spectrométrie de masse. Les concentrations en particules de différentes tailles prélevées par des têtes de prélèvement sélectives sont déterminées par gravimétrie. Pour d'autres polluants prélevés par ces stations fixes, le dosage se fait en différé au laboratoire, par spectrométrie par torche à plasma, couplée à la spectrométrie de masse pour les métaux lourds et par chromatographie liquide haute performance pour les HAP. Toutes les données sont télétransmises à l'ordinateur central de chaque AASQA, puis à la Base de données sur la qualité de l'air (BDQA), gérée par l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (Ademe) et accessible sur Internet[48].

En complément des moyens précédemment décrits, des campagnes de mesures ponctuelles sont fréquemment menées au moyen de préleveurs diffuseurs ou passifs, pour le benzène/toluène/xylène ou l'ozone par exemple, ou grâce à des stations mobiles (camions laboratoires).

Les AASQA ont également recours à la modélisation. Des modèles d'interpolation spatiale de type géostatistique sont utilisés pour traiter les données

48. www.buldair.org

des campagnes de mesures. Ils permettent de dresser des cartes de la répartition spatiale de la pollution en tous points d'une zone ayant fait l'objet de mesures ponctuelles. Ils servent aussi à faire des prévisions. Les cartographies de la pollution atmosphérique et les prévisions de la qualité de l'air peuvent également être établies par des modèles déterministes. Ceux-ci sont fondés sur la résolution numérique d'équations mathématiques issues de la mécanique des fluides et des transformations chimiques des polluants dans l'air. Ils sont complexes et peuvent nécessiter un grand nombre de données de nature diverse (émissions, météorologie, topographie…).

Qualité de l'air à l'intérieur des locaux

Un Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) a été mis en place en 2001 par convention entre les Ministères en charge du logement, de la santé, de l'environnement, l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (Ademe) et le Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB). Trois objectifs lui sont assignés (Kirchner et coll., 2003) :

- identifier les substances, agents et situations qui, en affectant la qualité de l'air à l'intérieur des espaces clos, présentent un risque pour la santé ;
- évaluer l'exposition des populations aux polluants identifiés ;
- déterminer comment optimiser les bâtiments du point de vue sanitaire, notamment en tenant compte des enjeux énergétiques et de l'évolution des modes d'occupation et d'activité.

Ces missions s'inscrivent dans une perspective d'évaluation des risques et/ou de gestion des risques.

La phase de production et de collecte des données se décompose en plusieurs étapes. Un inventaire des données françaises relatives à la qualité de l'air intérieur, publiées entre 1990 et 2001 a d'abord été dressé ; actualisé depuis en tenant compte de la situation internationale dans les logements, il est disponible sur Internet[49]. Puis l'OQAI a conduit une étude pilote auprès de 90 logements et de 9 écoles sélectionnés sur la base du volontariat dans trois sites géographiques (Nord-Pas-de-Calais, Communauté urbaine de Strasbourg et Aix-Marseille), afin de tester les outils préalablement élaborés, questionnaires, budget espace-temps et mesurages (Kirchner et coll., 2003). À partir des polluants identifiés par l'OQAI, des résultats de la campagne pilote et des données de la littérature sur les valeurs toxicologiques de référence, il a été procédé à une hiérarchisation des polluants des environnements intérieurs selon leur potentiel d'impact sanitaire à court et à long terme, en privilégiant cependant leur toxicité chronique. Enfin, la campagne « logements » s'est

49. www.air-interieur.org

déroulée en 2003-2004 auprès d'un échantillon aléatoire de 710 résidences principales de France métropolitaine réparties dans 74 communes situées dans 50 départements (Kirchner et coll., 2005). Une trentaine de paramètres y ont été mesurés : allergènes de chats, de chiens, d'acariens et de moisissures, CO, COV dont benzène et styrène, hydrocarbures halogénés, aldéhydes dont formaldéhyde, particules, radon et rayonnement gamma, température, humidité relative, débits d'air des systèmes de ventilation mécanique… Parallèlement aux mesurages, il a été établi un descriptif des bâtiments et de leur environnement ainsi que des occupants et de leurs activités. L'exploitation des données qui est en cours a fourni les distributions de chacun des paramètres mesurés et analyse leurs déterminants.

Qualité des aliments

Le niveau d'exposition de la population française à des contaminants de l'alimentation peut être estimé à partir de données de contamination en polluants de différentes catégories d'aliments et à partir de données de consommation fondées sur des études couvrant le régime alimentaire de diverses classes d'individus. La prise alimentaire pour un polluant donné, exprimée en grammes par kilogramme de poids corporel et par jour, correspond au produit de la teneur des aliments en ce polluant par la quantité consommée quotidiennement, rapporté au poids corporel.

Données de contamination des aliments

Des prélèvements de produits de consommation courante sont régulièrement effectués par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) et par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), en vue du dosage de divers contaminants (pesticides, dioxines, métaux lourds…). Dans ces enquêtes de type « panier de la ménagère », l'échantillonnage se fait en proportion des quantités consommées (Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 2000).

Dans le cadre de leurs programmes nationaux, les états membres de l'Union européenne et trois états de l'Association européenne de libre échange (la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein), ont procédé au contrôle des résidus de pesticides dans des denrées alimentaires d'origine végétale. En 2004, les données des huit nouveaux états membres de l'union européenne ont été incluses dans l'étude. Environ 60 450 échantillons ont été analysés dont 92 % étaient des produits frais (légumes, fruits et céréales) et 677 pesticides différents ont été recherchés (Commission européenne)[50].

50. http://ec.europa.eu/food/fvo/specialreports/pesticides_index_en.htm

Données de consommation de la population française

L'enquête ASPCC (Association sucre, produits sucrés, chocolaterie, confiserie) a été conduite de juin 1993 à juin 1994, auprès d'un échantillon de 1 161 sujets âgés de 2 à 65 ans (Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 2000). Cet échantillon est représentatif au regard de la localisation géographique, de la taille de la commune de résidence, de la catégorie socio-professionnelle du chef de famille, de l'âge et du sexe de la personne interrogée. Les enfants ont été plus spécifiquement étudiés, en distinguant la sous-population des 2-9 ans et des 10-14 ans. L'étude consistait en un relevé de consommation sur sept jours, la planification de l'étude sur une année entière permettant d'envisager les variations saisonnières. L'estimation des rations consommées se faisait, pour les repas pris au domicile, par pesée des aliments avant consommation, après déduction des aliments non consommés si nécessaire et pour les repas pris hors domicile, par comparaison avec des photos de rations-types. Les classes d'aliments considérées étaient les suivantes : produits laitiers, autres graisses animales, graisses végétales, viandes, poissons et produits de la mer, œufs et dérivés, produits céréaliers, fruits, légumes…

L'enquête Alliance 7 réalisée par la Sofres et le CHU de Dijon (Boggio et coll., 1999) a porté sur 665 jeunes enfants âgés de 15 jours à 30 mois. Leurs parents déclaraient les consommations sur trois jours d'aliments infantiles (lait, petits pots, céréales…) et d'aliments courants, en respectant la chronologie : alimentation lactée, puis introduction de la viande et enfin, diversification.

L'enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires (Inca1) est la deuxième grande enquête nationale après ASPCC. Menée par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) en 1998-1999, elle documente les consommations alimentaires d'un échantillon de 3 003 individus de trois ans et plus, représentatifs de la population française. Une deuxième étude Inca2/étude nationale nutrition santé (ENNS), conduite par l'Afssa et l'Institut de veille sanitaire (InVS), est en cours auprès de 5 500 personnes, 3 700 adultes et 1 800 enfants qui sont invités à décrire leur consommation alimentaire pendant une semaine.

Qualité des eaux

L'exposition aux contaminants de l'eau intervient surtout par voie orale, et secondairement par inhalation ou par contact cutanéo-muqueux, en particulier lors des baignades et sports nautiques. Chaque Français utilise, en moyenne, 200 litres d'eau potable par jour qui se répartissent en environ deux litres pour la boisson, dix litres pour la cuisine, près de cinquante litres pour le lave-vaisselle et le lave-linge et cent litres pour les sanitaires et la toilette (Beaudeau et coll., 2003). Son exposition dépend donc de la qualité sanitaire de l'eau de distribution publique et s'il pratique les sports nautiques, des zones de baignade.

À l'échelon national (Ministère de la santé et des solidarités, 2005), l'alimentation en eau potable est actuellement assurée par près de 30 000 captages produisant chaque jour 17,9 millions de m^3 d'eau. La plupart des captages sont de petite taille et les captages de grande capacité, peu nombreux, procurent une part importante de la production. Les captages de petite taille sollicitent généralement les nappes d'eau souterraine. Les eaux superficielles (rivières, lacs…) ne concernent que moins de 5 % des captages, mais ce sont les plus importants. Le traitement de l'eau, lorsqu'il est nécessaire, est effectué par plus de 15 000 stations. Comme pour les captages, la plupart des installations sont de petite taille et traitent majoritairement des eaux d'origine souterraine. Les stations de grande capacité, peu nombreuses, traitent généralement des eaux de surface, ce qui représente une part importante des volumes traités. Près de 27 000 unités de distribution alimentent en eau les plus de 60 millions de personnes desservies en France. En milieu rural, les unités de distribution sont souvent de petite taille et approvisionnent des zones faiblement peuplées. Ainsi, la moitié des unités de distribution dessert moins de 2 % de la population et la moitié de la population est alimentée par 2 % des unités.

Les articles R. 1321-2 et R. 1321-3 du Code de la santé publique définissent les exigences de qualité que doivent respecter les eaux destinées à la consommation humaine :

- ne pas contenir un nombre ou une concentration de micro-organismes, de parasites ou de toutes autres substances constituant un danger potentiel pour la santé des personnes ;
- être conformes aux limites de qualité fixées pour des paramètres qui, lorsqu'ils sont présents dans l'eau sont susceptibles de générer des effets immédiats ou à plus long terme pour la santé du consommateur. Elles concernent aussi bien des paramètres microbiologiques que des substances chimiques, telles que les nitrates, les pesticides, certains métaux et solvants chlorés, le benzène, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les sous-produits de la désinfection de l'eau et sont généralement fondées sur les recommandations en vigueur de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

L'article R. 1321-3 précise que les eaux doivent en outre satisfaire à des références de qualité, valeurs indicatives établies à des fins de suivi des installations de production et de distribution d'eau et d'évaluation de risque pour la santé des personnes. Les substances concernées, sans incidence directe sur la santé aux teneurs habituellement observées dans l'eau, peuvent mettre en évidence une présence importante d'un paramètre au niveau de la ressource et/ou un dysfonctionnement des installations de traitement. Elles peuvent aussi être à l'origine d'inconfort ou de désagrément pour le consommateur.

Le suivi sanitaire des eaux destinées à la consommation humaine comprend le contrôle sanitaire des eaux exercé par les services de l'État et la

surveillance réalisée par les responsables de la distribution d'eau. Le contrôle sanitaire des eaux est mis en œuvre par les services « santé-environnement » des Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass) sur la base des dispositions fixées par le Code de la santé publique (Circulaire DGS/SD7A n° 633 du 30 décembre 2003). Il est effectué sur l'ensemble des unités de distribution. Les prélèvements sont réalisés par des agents des Ddass ou des services communaux d'hygiène et de santé ou par des agents de laboratoires agréés par le ministère chargé de la Santé.

Le contrôle sanitaire des eaux prévoit la réalisation :
• des analyses au niveau de la ressource (captages ou mélanges de captages) : analyses de type RS (ressource superficielle) et RP (ressource souterraine) ;
• des analyses de routine (analyses P1) ainsi que des analyses complètes (analyses P1+P2) permettant d'apprécier le fonctionnement des stations de traitement production ;
• des analyses de routine (analyse D1) et des analyses complètes (D1+D2) en distribution, aux robinets normalement utilisés pour la consommation chez l'usager.

Les analyses de routine ont pour but de fournir, de manière régulière, des informations sur l'efficacité du traitement, notamment vis-à-vis de la désinfection ainsi que sur la qualité organoleptique, physico-chimique et microbiologique de l'eau. Les analyses complètes permettent de mesurer la présence éventuelle de substances toxiques ou indésirables dans l'eau.

L'ensemble des résultats alimente depuis 1994 la base nationale de données SISE-Eaux (Système d'information en santé-environnement sur les eaux), gérée par la Direction générale de la santé. Ce dispositif informatique permet d'exploiter aux échelons départemental, régional et national, l'ensemble des données relatives à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine et offre une description homogène de toutes les installations de captage, de traitement et de distribution d'eau d'alimentation. Près de 50 000 nouveaux résultats d'analyses remontent chaque semaine des Ddass vers la base nationale qui traite de plus de 100 000 installations, de plus de 250 000 points de surveillance et consigne 40 000 000 de résultats d'analyses correspondant à près de 3 000 000 de prélèvements (Ministère de la santé et des solidarités, 2005).

Le contrôle sanitaire des eaux de baignade consiste en l'exécution d'un certain nombre de prélèvements aux fins d'analyse et en un examen détaillé des lieux de baignade et de leur voisinage. Les résultats des paramètres microbiologiques et physico-chimiques (mousses, phénols, huiles minérales, couleur, résidus goudronneux et matières flottantes, transparence) mesurés sont consignés dans la base de données SISE-Baignades[51].

51. http://baignades.sante.gouv.fr/

Qualité des sols

L'exposition chronique de la population aux polluants des sols est directe, par ingestion de terre ou de poussières mises en suspension et dispersées dans l'environnement avoisinant, par inhalation de poussières ou de gaz émis et par contact cutanéo-muqueux. Elle est indirecte lorsqu'elle résulte de la consommation d'aliments ou d'eau de boisson contaminés. Elle dépend de la nature des polluants, de l'usage qui est fait des terrains, des caractéristiques des sites et des habitudes de la population qui peut ou non consommer des denrées produites sur place. Un scénario souvent rencontré est celui d'un aménagement résidentiel sur des friches industrielles (Momas et coll., 2004).

S'agissant des sites et sols pollués par des activités industrielles, la politique nationale est menée en référence au Titre 1er du livre V du Code de l'environnement relatif aux installations classées (Loi n° 2001-44 du 17 janvier 2001). La base de données Basol[52], gérée par le ministère en charge de l'Environnement, dresse un tableau de bord des sites pollués appelant une action des pouvoirs publics à titre préventif ou curatif et répertorie 3 819 sites. L'état des sites est classé en cinq catégories : 340 sites sont banalisables, c'est-à-dire que leur niveau de contamination est tel qu'il n'est pas nécessaire d'en limiter l'usage ou d'exercer une surveillance ; 140 sont en cours de traitement car leur pollution résiduelle, compatible avec leur usage actuel, nécessite des précautions particulières avant d'en changer l'usage ou d'effectuer des travaux ; 88 sites sont à connaissance sommaire et même si leur pollution n'est pas avérée, la réalisation d'un diagnostic de l'état des sols et d'une évaluation simplifiée des risques a été demandée par l'administration à leurs responsables ; 1 287 sites ont une pollution avérée qui a entraîné l'engagement d'actions ; 1 964 sites sont sous surveillance après diagnostic mais sans réhabilitation dans l'immédiat ou ont bénéficié d'un traitement et se voient imposer une surveillance ou ont été traités et présentent des restrictions d'usage. Depuis 2000, les sites recensés dans Basol doivent mettre en place une surveillance de la qualité des eaux souterraines ou disposer d'une justification technique d'absence de surveillance.

Une pollution des sols ou d'une nappe d'eau souterraine est constatée dans 70,07 % des cas, soit 2 617 cas. En terme d'occurrence, les dix principaux polluants impliqués sont les suivants : hydrocarbures (40,01 %) ; HAP (17,36 %) ; Pb (17,54 %) ; Zn (10,40 %) ; solvants halogénés (14,38 %) ; Cr (15,11 %) ; Cu (14,17 %) ; As (11,99 %) ; Ni (9,61 %) ; Cd (6,07 %).

La banque de données d'anciens sites industriels et d'activités de service (Basias), gérée par le Bureau de recherche géologique et minière (BRGM)[53] regroupe les inventaires historiques régionaux des sites industriels et activités

52. http : /basol.environnement.gouv.fr
53. http : /basias.brgm.fr

de service, en activité ou non, pouvant avoir occasionné une pollution des sols ; le premier de ces inventaires reconstituant le passé industriel d'une région remonte à 1978. L'objectif est de conserver la mémoire de ces sites pour fournir des informations utiles à la planification urbanistique et à la protection de la santé publique et de l'environnement. Il convient de souligner que l'inscription d'un site dans la banque de données Basias ne préjuge pas d'une éventuelle pollution à son endroit. Les inventaires qui, à terme, concerneront près de 300 000 sites sont, à l'heure actuelle, réalisés dans 75 départements et devaient être achevés en 2006 dans trois départements et dans 15, en 2007. Les points de consultation se situent dans les mairies, les préfectures et les services régionaux du BRGM.

Pour ce qui est des sols agricoles, les ministères chargés de l'Agriculture et de l'Environnement ont mis en place un dispositif de connaissance et de surveillance, essentiellement orienté sur les aspects agro-pédologiques, l'Observatoire de la qualité des sols (OQS) associant l'Institut national de recherche agronomique (Inra), l'Institut français de l'environnement (Ifen) et l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (Ademe) (Momas et coll., 2004). Ce dispositif comprend un réseau de mesures de la qualité des sols qui comporte plus de 2 000 points géoréférencés couvrant tout le territoire national où sera consignée l'histoire culturale des parcelles et où des mesures de paramètres pédologiques et physico-chimiques seront faites tous les cinq ans. Les échantillons de sols sont conservés à l'Inra pour constituer une pédothèque. La Banque de données des analyses de terre (BDAT) qui a démarré en 2001 vise à rassembler les analyses effectuées depuis plusieurs années par différents laboratoires et à collecter les échantillons correspondants.

Données individuelles

Diverses équipes procèdent à une mesure individuelle des doses de xénobiotiques reçues par les voies de pénétration de ces agents dans le corps humain. L'exposition se mesure ainsi au point de contact, par des capteurs portatifs, atmosphériques ou cutanés, qui accompagnent les individus dans tous les micro-environnements qu'ils fréquentent. Pour les polluants atmosphériques, il peut s'agir de dispositifs actifs, pompes prélevant l'air qui passe sur un filtre retenant les particules ou de dispositifs passifs qui collectent des polluants gazeux par diffusion et/ou perméation à travers une membrane. Dans le cas des contaminations par voie orale, il convient de prélever une fraction de tous les aliments consommés, puis de mesurer la teneur en polluants des vecteurs d'exposition ainsi recueillis. Ces mesures personnalisées, associées à la quantification du volume ou de la masse de milieux mis tous les jours en contact avec l'organisme, vont permettre de quantifier les doses journalières

externes de substances toxiques inhalées, ingérées ou déposées sur la peau et les muqueuses. C'est l'approche TEAM (*Total Exposure Assessment Method*) développée aux États-Unis. Ces méthodes se heurtent à de nombreuses difficultés : onéreuses, elles impliquent une participation active des sujets et se pose le problème de la généralisation de leurs résultats car elles sont forcément conduites auprès d'effectifs réduits d'individus, qui plus est particulièrement compliants.

Quelques équipes se livrent à une évaluation de la dose d'exposition interne, afin d'avoir une idée plus précise de la dose de xénobiotique absorbée (dose interne), voire biologiquement active (dose biologique efficace). Le principe est de mesurer ou de modéliser des biomarqueurs ou indicateurs biologiques d'exposition en recherchant dans des milieux biologiques (sang, urine, cheveux, dents, tissu adipeux), les produits chimiques et/ou leurs métabolites et/ou les modifications biologiques dues à leur présence. Le biomarqueur d'exposition présente l'avantage d'intégrer toutes les sources et voies de contamination. Mais sauf exception (cas des dioxines), il n'est le reflet que d'une exposition récente. Le tableau 51.I illustre quelques exemples de biomarqueurs pour des polluants environnementaux. Les indicateurs biologiques d'exposition sont plus développés en milieu professionnel qu'en population générale, souvent pour des raisons de sensibilité et pour des considérations éthiques liées parfois au caractère invasif des prélèvements.

Tableau 51.I : Exemples de biomarqueurs pour quelques polluants environnementaux

Polluants	Principales sources	Voies de pénétration	Biomarqueurs
CO	Combustions incomplètes : foyers industriels, appareils de chauffage, moteurs des véhicules, tabagisme	Inhalation	CO air expiré, CO sang (dose interne) Carboxyhémoglobine-COHb (dose biologique efficace) Saturation en CO[a]
HAP	Sources fixes et mobiles de combustion	Inhalation	1-hydroxy-pyrène urines 3-hydroxy-benzo(a)pyrène urines
	Sources professionnelles : goudrons, asphalte, raffineries de pétrole, huiles de coupe	Inhalation Contact cutané	Adduits à l'ADN[b] et aux protéines
	Tabagisme	Inhalation	
	Aliments	Ingestion	
Plomb	Industries (extraction du Pb et de ses minerais, accumulateurs...) Carburants Peinture Canalisations	Inhalation Contact cutané	Pb sang total veineux Pb os, dents, cheveux Plomburie provoquée avec EDTA
	Aliments, eau	Ingestion	
Cadmium	Industries (aciéries, UIOM)	Inhalation	Cd urines, Cd sang
	Tabagisme		Cd cheveux

Benzène	Industrie : pétrole, essence, solvants, diluants, vernis...	Inhalation	Benzène air expiré, Benzène sang Phénol urines
	Tabagisme		Acide S-phényl mercapturique urines
	Aliments, eau	Ingestion	Acide trans-trans muconique urines
Dioxines	Incinération	Inhalation	PCDD/PCDF totaux et congénères sang
	Sidérurgie		PCDD/PCDF totaux et congénères tissu adipeux
	Combustions de bois et matières organiques		PCDD/PCDF totaux et congénères
	Aliments (lait)	Ingestion	lait maternel
Fumée de tabac	Tabagisme actif et passif	Inhalation	Nicotine, cotinine sang Nicotine, cotinine urines Nicotine, cotinine salive

[a] En développement ; [b] Non fait en routine
Cd : cadmium ; CO : monoxyde de carbone ; HAP : hydrocarbure aromatique polycyclique ; Pb : plomb ; UIOM : union d'incinération d'ordures ménagères

Bibliographie

ADEME, FÉDÉRATION ATMO. Atlas de la surveillance de la qualité de l'air en France au 30 septembre 2002. ADEME, Paris, 2002, 78p

BEAUDEAU P, ZEGHNOUN A, LEDRANS M, VOLATIER JL. Consommation d'eau du robinet pour la boisson en France métropolitaine : résultats tirés de l'enquête INCA1. *Environnement, Risques & Santé* 2003, **2** : 147-157

BOGGIO V, GROSSIORD A, GUYON S, FUCHS F, FANTINO M. Consommation alimentaire des nourrissons et des enfants en bas âge en France en 1997. *Arch Pédiatrie* 1999, **6** : 740-747

CITEPA. Inventaire des émissions de polluants atmosphériques en France au titre de la convention sur la pollution atmosphérique transfrontalière à longue distance et de la directive européenne relative aux plafonds d'émissions nationaux (nec). Rapport d'inventaire national, CITEPA, décembre 2004

CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE. Section Alimentation et nutrition. Dioxines : Données de contamination et d'exposition de la population française. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, juin 2000, 45p

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ (DGS). Circulaire DGS/SD7A n° 633 du 30 décembre 2003 relative à l'application des articles R. 1321-1 et suivants du code de la santé publique concernant les eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux minérales naturelles

JOURNAL OFFICIEL. Loi n° 96-1236 du 30 décembre 1996 sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie. Journal officiel du 1er janvier 1997

KIRCHNER S, DERBEZ M, GAUVIN S, GOLLIOT F, PASQUIER N, et coll. Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur : rapport exécutif. Des résultats de l'étude pilote à la définition de la campagne nationale dans les logements. CSTB, Paris, juillet 2003, 57p

KIRCHNER S, PASQUIER N, DERBEZ M, GARRIGUE J, GREGOIRE A, et coll. Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur : rapport exécutif 2004. Campagne nationale Logements et veille documentaire sur la pollution intérieure en France et à l'étranger. CSTB, Paris, mars 2005, 52p

LIOY P, LEBRET E, SPENGLER J, BRAUER M, BUCKLEY T, et coll. Defining exposure science. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2005, **15** : 463

MINISTÈRE DE L'ECOLOGIE ET DU DÉVELOPPEMENT DURABLE. Direction de la Prévention des Pollutions et des Risques. Bilan de la qualité de l'air en France en 2005. www.ecologie.gouv.fr

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS, DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ. L'eau potable en France 2002 – 2004. Du captage au robinet du consommateur : production et distribution de l'eau potable en 2004 ; qualité de l'eau en 2002. Direction générale de la santé, juillet 2005, 51p

MOMAS I, CAILLARD JF, LESAFFRE B. Plan national santé–environnement. Rapport de la commission d'orientation. La documentation française, Paris, 2004, 296p

PIRKLE JL, NEEDHAM LL, SEXTON K. Improving exposure assessment by monitoring human tissues for toxic chemicals. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1995, **5** : 405-424

52

Données d'expositions dans l'environnement général

Seront successivement présentées les données relatives aux principaux polluants atmosphériques faisant l'objet d'une réglementation, aux métalloïdes et métaux lourds, à l'amiante et aux pesticides.

Données relatives aux principaux polluants atmosphériques faisant l'objet d'une réglementation

Les données de pollution atmosphérique présentées résultent des bilans de la qualité de l'air en France dressés à partir de la BDQA, par le Département surveillance de la qualité de l'air à l'Ademe[54]. Elles concernent les principaux polluants atmosphériques faisant l'objet d'une réglementation, au titre de la loi n° 96-1236 sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie ou des directives européennes.

Dioxyde de soufre (SO_2)

Le SO_2 est surtout issu de la combustion de matières fossiles contenant du soufre (charbon, fuel, gazole) et, dans une moindre mesure, de la production industrielle. Les concentrations moyennes annuelles de SO_2 ont fortement diminué, au rythme d'environ 10 % par an depuis cinq ans : alors qu'elles avoisinaient 30 $\mu g/m^3$ en 1988, elles atteignent aujourd'hui un plancher de 5 $\mu g/m^3$ dans l'ensemble des agglomérations françaises (source Ademe, Département surveillance de la qualité de l'air ; figure 52.1).

54. Ces données sont consultables sur le site de l'IFEN : http://www.ifen.fr/acces-thematique/air/pollution-de-l-air.html

Cette amélioration s'explique par la baisse de la teneur en soufre des combustibles et carburants, la désulfuration des fumées des grandes installations de combustion, la réduction du taux de marche des centrales thermiques de production d'électricité ainsi que le traitement des fumées des usines d'incinération d'ordures ménagères.

S'il ne constitue plus un problème majeur de pollution, ce polluant mérite cependant une attention particulière dans certaines zones fortement industrialisées (Étang de Berre, Le Havre, Lacq) où les valeurs limites journalières et horaires pour la protection de la santé humaine sont encore régulièrement dépassées.

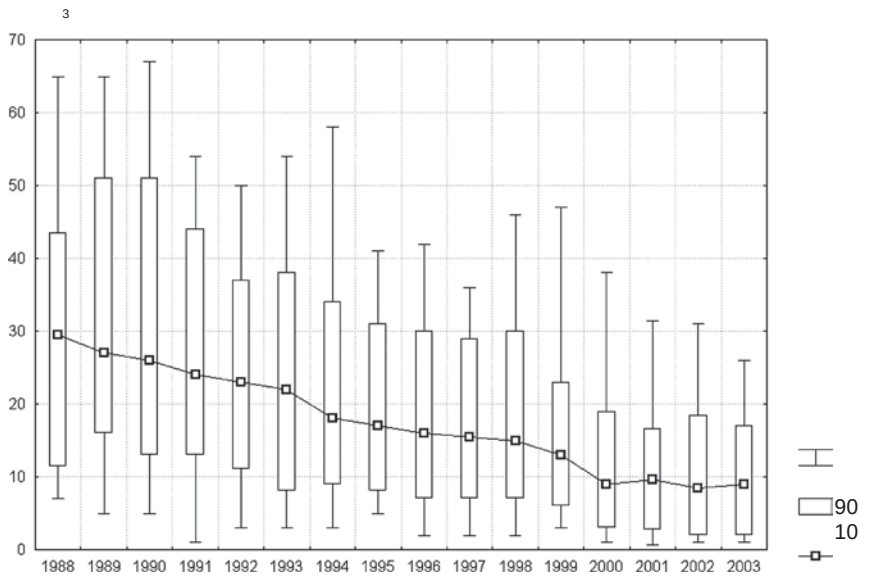


Figure 52.1 : Concentrations moyennes annuelles de SO_2 en France (1988-2003) (source : Ademe, BDQA-Ifen)

Particules (PM_{10})

Les particules, constituées de fines matières liquides ou solides, se forment par condensation, par accumulation ou par pulvérisation mécanique. Elles sont émises par les véhicules diesel, les industries, la combustion du bois… mais proviennent également de transformations chimiques dans l'atmosphère et peuvent être transportées à longue distance. En 2004, l'Institut français de l'environnement (Ifen) estime qu'en France, les moteurs diesel

rejettent 87 % des particules issues du trafic, les moteurs à essence non catalysés, 12 % (voir site Internet[55]).

Si elles ont diminué entre 1996 (date du début de leur surveillance) et 1999, les concentrations moyennes annuelles de PM_{10} (actuellement autour de 20 µg/m^3) ne présentent pas de tendance nette à la baisse depuis cette date, malgré la réduction des émissions dans la plupart des secteurs (figure 52.2). En 2005, les valeurs limites en moyenne annuelle et journalière ont été dépassées sur quelques sites industriels (en Lorraine, près de Nice et en Auvergne) et sur des stations de proximité au trafic (à Paris, Lyon, Marseille, Grenoble, Toulon et Valenciennes) (Source Ademe, Département surveillance de la qualité de l'air).

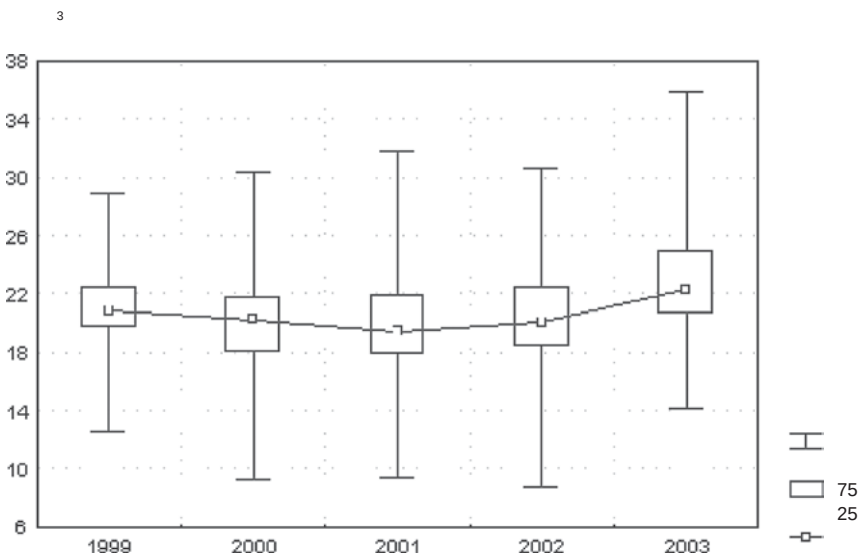


Figure 52.2 : Concentrations moyennes annuelles de PM_{10} en France (1999-2003) (source : Ademe, BDQA-Ifen)

En 2003, l'Ademe a fait réaliser une étude sur l'exposition de la population urbaine métropolitaine aux PM_{10} et au NO_2 (Convention n° 0362C0053 Géovariances). À l'aide de la BDQA et d'outils géostatistiques en excluant les zones les plus rurales (soit 24,4 % de la population), on observe en 2000 que seuls 5 millions d'habitants (sur 58 millions) sont exposés à des concentrations annuelles supérieures à 25 µg/m^3 (mais toujours inférieures à 40 µg/m^3) (tableau 52.I).

55. www.ifen.fr/dee2003 /qualiteair/qualiteair4.htm

Tableau 52.I : Population (en millions de personnes) exposée aux PM_{10} par classes de concentration annuelle en 2000

Classe de concentrations ($\mu g/m^3$)	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40
Moyenne	0,29	7,06	35,47	10,20	3,17	1,40	0,54
	0,22	1,88	26,87	23,12	5,11	0,75	0,29
Médiane	0,28	7,01	35,58	10,13	3,12	1,44	0,49
	0,19	1,82	26,85	23,15	5,01	0,71	0,27
Écart-type	0,11	0,98	1,11	0,82	0,38	0,29	0,28
	0,12	0,44	1,18	1,27	0,78	0,26	0,18
Percentile 2,5 %	0,13	5,30	32,85	8,56	2,52	0,89	0,14
	0,07	1,15	24,01	20,66	3,84	0,30	0,06
Percentile 97,5 %	0,55	8,82	37,37	12,08	3,98	1,90	1,23
	0,49	2,73	29,43	25,29	6,78	1,31	0,74

Dioxyde d'azote (NO_2)

Le transport routier et les foyers fixes de combustion, notamment les centrales énergétiques, constituent les principaux émetteurs d'oxydes d'azote.

Les moyennes annuelles des concentrations de NO_2 ont tendance à baisser depuis 1991, sur les sites urbains et périurbains (baisse de 40 % sur 12 ans et de 17 % sur les six dernières années, les valeurs actuelles se situant au-dessous de 25 $\mu g/m^3$), sans doute à la faveur des évolutions technologiques et du développement des pots catalytiques. Toutefois, compte tenu de la forte augmentation du parc et du trafic automobiles, le phénomène est moins évident à proximité des sites de trafic routier et la valeur limite de 50 $\mu g/m^3$ de NO_2 en moyenne annuelle n'est pas respectée sur les stations situées sous l'influence de la circulation automobile dans les agglomérations suivantes : Paris, Lyon, Grenoble, Marseille, Montpellier, Nice, Antibes, Rouen, Toulon, Toulouse et Strasbourg (Source Ademe, Département surveillance de la qualité de l'air ; figure 52.3).

Le NO_2 est aujourd'hui souvent responsable de la mauvaise qualité de l'air conduisant au déclenchement des procédures d'information et d'alerte.

D'après l'étude commandée par l'Ademe et mentionnée ci-dessus, il apparaît en 2000 que près de la moitié de la population est soumise à une concentration annuelle de NO_2 comprise entre 15 et 25 $\mu g/m^3$ (tableau 52.II).

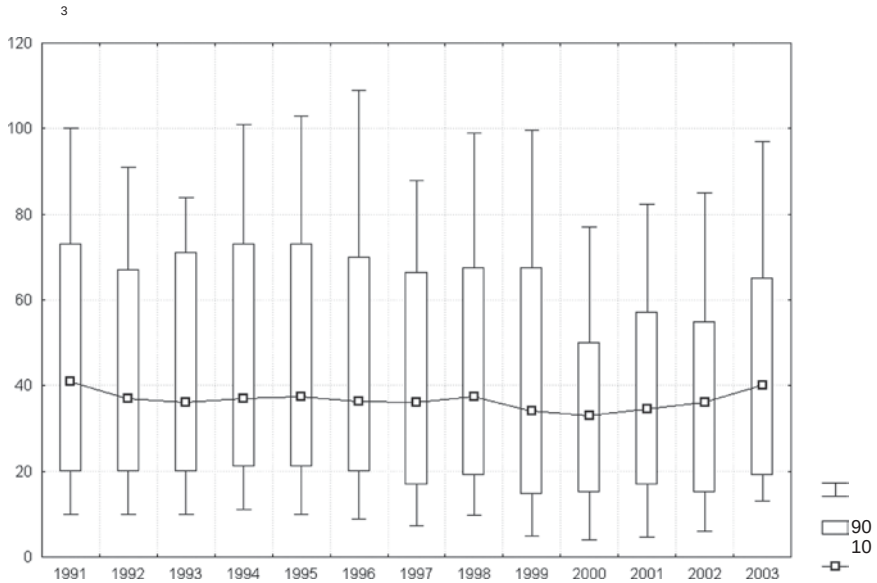


Figure 52.3 : Concentrations moyennes annuelles de NO_2 en France (1991-2003) (source : Ademe, BDQA-Ifen)

Tableau 52.II : Population (en millions de personnes) exposée au NO_2 par classes de concentration annuelle en 2000

Classe de concentrations ($\mu g/m^3$)	0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65
Moyenne	1,63	2,04	4,83	15,02	10,67	8,49	5,95	3,13	1,82	1,39	1,30	1,24	0,73
Médiane	1,61	2,03	4,80	15,03	10,65	8,41	5,89	3,09	1,77	1,32	1,26	1,21	0,71
Écart-type	0,32	0,25	0,41	0,52	0,51	0,56	0,54	0,50	0,45	0,45	0,49	0,48	0,47
Percentile 2,5 %	1,03	1,53	4,02	13,86	9,75	7,41	5,01	2,20	1,02	0,58	0,38	0,40	0,00
Percentile 97,5 %	2,24	2,49	5,59	16,00	11,69	9,53	7,12	4,06	2,73	2,28	2,28	2,18	1,77

Ozone (O_3)

L'ozone est un polluant secondaire qui résulte de réactions photochimiques entre polluants primaires (oxydes d'azote, composés organiques volatils…), sous l'effet du rayonnement solaire.

Les concentrations moyennes enregistrées varient d'une année à l'autre, en fonction des conditions météorologiques. Les teneurs les plus élevées s'observent en été, en raison d'un ensoleillement plus intense. Ainsi, les conditions climatiques exceptionnelles rencontrées en 2003 ont conduit à des niveaux de pollution photochimique particulièrement élevés, jamais relevés depuis 1991, date de généralisation des mesures d'ozone à l'ensemble du territoire (figure 52.4). Par ailleurs, au centre des villes, l'ozone est détruit par le monoxyde d'azote émis par le trafic routier, d'où des concentrations d'ozone moindres par rapport à celles mesurées dans les zones périurbaines ou rurales, sous le vent des agglomérations.

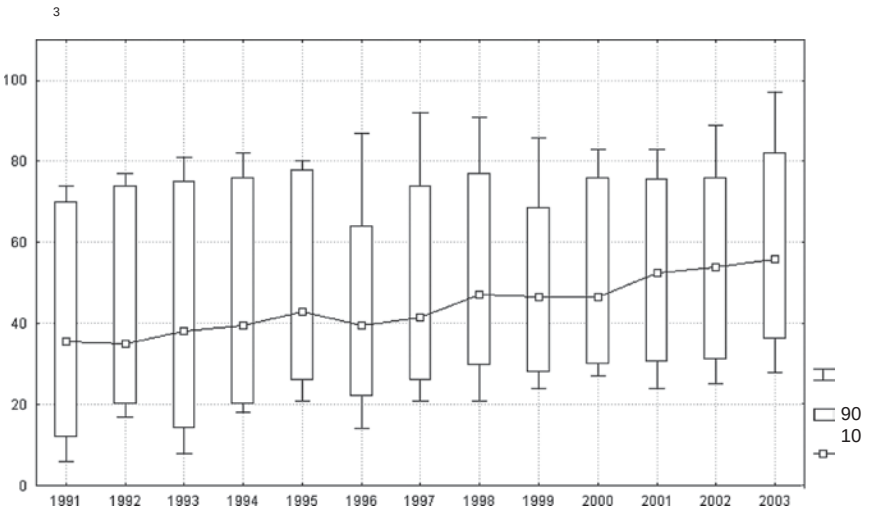


Figure 52.4 : Concentrations moyennes annuelles d'ozone en France (1991-2003) (source : Ademe, BDQA-Ifen)

Le seuil d'information[56] de 180 µg/m^3 est atteint chaque année, dès le printemps, sur tout le territoire et particulièrement dans le sud et l'est du pays. Le seuil d'alerte reste cependant rarement dépassé. Au-delà de ces pics

56. Le Conseil européen a adopté en 1992 la directive 92/72/CE sur la pollution atmosphérique par l'ozone qui a ensuite été remplacée en 2002 par la directive 2002/3/CE. Cette réglementation fixe d'une part, des valeurs seuil à ne pas dépasser sur un laps de temps défini et les dispositions d'informations ou logistiques à mettre en œuvre en cas de dépassement et d'autre part, des objectifs de réduction des concentrations d'ozone à long terme. Ainsi un premier seuil dit « seuil d'information » est fixé à 180 µg/m^3 mesuré sur une heure et un second seuil dit « seuil d'alerte » est fixé à 240 µg/m^3 sur la même période de temps. Le dépassement de ces seuils entraîne l'information du public et l'entrée en vigueur de limitation de vitesse ou d'interdiction de circuler par exemple.

saisonniers, il est constaté, depuis plusieurs années en France, une augmentation de 10 à 15 µg/m^3 (soit de l'ordre de 30 à 50 %) du niveau de fond en ozone, tant en zone rurale que dans les agglomérations, et ce malgré la baisse des émissions des précurseurs de l'ozone (Source Ademe, Département surveillance de la qualité de l'air).

L'ozone, principal responsable de la mauvaise qualité de l'air, est un polluant préoccupant qui pose de grandes difficultés en terme de gestion des risques, du fait de la complexité des mécanismes de sa production.

Benzène

Le benzène, composé organique volatil issu des hydrocarbures pétroliers, provient de l'évaporation des carburants, des hydrocarbures imbrûlés à l'échappement et de l'industrie chimique où il sert de matière première de synthèse.

Entre 1994 et 2001, les concentrations moyennes annuelles de benzène mesurées par les AASQA ont été divisées par trois en sites urbains de fond où elles avoisinent 1 à 2 µg/m^3 et divisées par quatre en sites de proximité au trafic où elles se situent entre 5 et 10 µg/m^3 (Source Ademe, Département surveillance de la qualité de l'air). En France, la valeur limite de 10 µg/m^3 en moyenne annuelle est respectée sur l'ensemble des sites urbains, contrairement à l'objectif de qualité de 2 µg/m^3 qui est encore nettement dépassé sur des stations de proximité industrielle ou au trafic.

Plomb

La suppression de l'utilisation de plomb tétraéthyle dans les essences depuis le 1er janvier 2000 s'est accompagnée, en quatre ans, d'une division par trois des émissions atmosphériques de plomb.

Dans la plupart des agglomérations, la moyenne annuelle des concentrations de plomb est de l'ordre de 0,03 µg/m^3, c'est-à-dire à la limite de précision de la mesure. Elle est toujours très inférieure à la valeur limite fixée à 0,5 µg/m^3 en moyenne annuelle (Source Ademe, Département surveillance de la qualité de l'air).

Données relatives aux métalloïdes et métaux lourds

On appelle en général métaux lourds les éléments métalliques naturels, métaux ou dans certains cas métalloïdes caractérisés par une masse volumique élevée, supérieure à 5 grammes par cm^3. Quarante et un métaux correspondent

à cette définition générale auxquels il faut ajouter cinq métalloïdes. L'appellation métaux lourds est cependant une appellation courante qui n'a ni fondement scientifique, ni application juridique. Les métaux lourds sont présents dans tous les compartiments de l'environnement, mais en général en quantités très faibles. La plupart des scientifiques préfèrent à l'appellation métaux lourds, l'appellation « éléments en traces métalliques » – ETM – ou par extension « éléments traces ». Un métalloïde est un élément qui combine certaines caractéristiques du métal et d'autres caractéristiques opposées, l'absence de conductivité électrique par exemple.

Arsenic

L'arsenic (As) est un métalloïde qui se trouve en proportion variable du fond géochimique. On peut le retrouver dans les sols, l'eau, l'air et les aliments. L'arsenic existe sous forme de composés organiques et inorganiques (tableau 52.III). L'As organique est considéré comme virtuellement non toxique par l'*European Food Safety Authority* (*European Food Safety Authority-Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain*, 2005).

Tableau 52.III : Principaux composés arséniés présents dans l'environnement (*International Programme on Chemical Safety*, IPCS, 2001)

Arsenic	Nom	Abréviation
Inorganique	Arséniate	AsV
	Arsénite	AsIII
Organique	Acide monométhylarsonique	MMA
	Acide diméthylarsinique	DMA
	Asénobétaine	
	Arsénocholine	
	Oxyde de triméthylarsine	TMAO
	Ions tétraméthylarsonium	
	Diméthylarsinoyl-ribosides	
	Trialkylarsonio-ribosides	
	Sulfate de diméthylarsinoylribitol	

Les expositions à l'arsenic s'effectuent essentiellement par deux voies, l'ingestion d'eau de boisson et des aliments. Dans l'air, les concentrations d'As mesurées entre les années 1970 et 1990 en divers points du globe à distance de sites industriels étaient en moyenne de 1 à 4 ng/m^3 (*International Programme on Chemical Safety*, IPCS, 2001). En France, les mesures effectuées par l'Ademe en 2000 dans 5 villes (Ademe, Département de

surveillance de la Qualité de l'air, communication personnelle) montrent que les concentrations moyennes dans l'air urbain varient peu d'une ville à l'autre (0,5-0,7 ng/m^3). La voie cutanée est considérée comme négligeable. Dans l'air et l'eau, l'As est principalement sous forme inorganique (Asi : N° CAS 7440-38-2).

Le tableau 52.IV présente les données disponibles sur les concentrations d'As dans l'eau de distribution en France.

Tableau 52.IV : Concentrations d'As dans l'eau de distribution de deux départements français (d'après Institut de veille sanitaire, 2002)

	Concentration moyenne			
	Allier 2000		Puy de Dôme 2001	
[As] en µg/l	Nombre d'unités de distribution	%	Nombre d'unités de distribution	%
< 10	323 715	93,9	480 000	79,5
10-19	19 000	5,8	76 700	12,7
20-29	1 000	0,3	1 187	0,2
30-39			123	0
40-49			0	0
> 50			2 191	0,4

Dans les produits de la mer, l'As est à 90 % en masse sous forme organique (arsénobétaïne et arsénocholine), considérés comme non toxiques aux niveaux possibles d'exposition (*European Food Safety Authority-Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain*, 2005). L'apport alimentaire moyen d'As total a été estimé à 109 g/jour/personne dans une étude de repas dupliqués échantillonnés en restauration collective en 1998-1999, ce qui représente une très vraisemblable surestimation car les mesures inférieures au seuil de quantification ont été notées comme égales à ce seuil. Les méthodes analytiques utilisées ne permettaient pas de faire la différence entre As organique et inorganique (Leblanc et coll., 2000). Les auteurs estiment cependant l'apport alimentaire quotidien d'As à 11 µg/j.

Résider à proximité d'une fonderie de métaux non ferreux, de cuivre notamment, émettrice de polluants gazeux et métalliques divers dont l'As (Besso et coll., 2003) constitue un cas particulier d'exposition en population générale. La voie d'exposition pourrait être ici l'inhalation. Résider dans une zone minière riche en As peut aussi être l'occasion d'une exposition d'origine industrielle qui vient s'ajouter à la très probable exposition naturelle liée à la richesse en As des sols de la zone (Dondon et coll., 2005).

Béryllium

Métal présent dans la croûte terrestre, le béryllium (Be) est utilisé pour des applications technologiques avancées (aérospatiales, nucléaires), dans des alliages de cuivre ou d'aluminium par exemple.

L'exposition du public serait le fait du contenu en Be de matrices environnementales contaminées plus par le bruit de fond géochimique que par des activités anthropiques (poussières de sols ou volcans aéroportées) et dont le niveau serait bien plus élevé que celui dû aux activités manufacturières utilisant le Be (Willis et Florig, 2002). Le Circ (IARC, *International Agency for Research on Cancer*, 1997) considère pour sa part que l'essentiel des expositions en population générale provient de la combustion du charbon.

Nickel

Le nickel (Ni), métal présent dans le fond géochimique, extrait de minerais, est très largement employé en alliages et en traitements de surface d'un grand nombre d'objets avec lesquels le contact est quotidien (pièces de monnaie, robinetterie par exemple). Dans l'industrie, on peut trouver le Ni sous forme de sels solubles (chlorures et sulfates) dans les raffineries où il peut coexister avec des formes insolubles (Andersen et coll., 1998). Les estimations d'expositions par voie alimentaire en France sont à 92 µg/j en moyenne (percentile 95 : 157) pour les enfants de 3 à 14 ans, similaires à celle des adultes (94 et 149, respectivement) (Leblanc et coll., 2005). Il ne semble pas exister de données dans la littérature ouverte sur le contenu en Ni des eaux d'alimentation. La biodisponibilité du Ni alimentaire est faible (moins de 1 %, la plus élevée pour les composés les plus solubles), mais plus élevée à partir de l'eau (jusqu'à 25 %) (Baars et coll., 2001). Il est à noter que le Ni est considéré comme un micronutriment essentiel dans l'espèce humaine, les besoins sont estimés à 75 µg/j chez l'adulte. La cuisson des aliments dans de l'acier inox serait une source non négligeable des apports de l'alimentation (CNRS-CNERNA, 2001).

Les concentrations environnementales de Ni dans l'air en France sont vagues. L'Ademe (Département de surveillance de la qualité de l'air, communication personnelle) fait état des résultats de mesures dans cinq villes pour l'année 2000. Les valeurs moyennes varient entre 4 et 8 ng/m^3 (2 ng Ni/m^3 aux États-Unis selon l'Agence américaine de protection de l'environnement ; US-EPA, 2003).

Une étude mentionne des niveaux cutanés de Ni relativement importants ayant pour origine les pièces de 1 et 2 €, dus à des effets galvaniques d'alliages en contact avec la sueur (Nestle et coll., 2002). Il semble que certaines formes de Ni puissent avoir un passage transdermique non négligeable (Baars et coll., 2001).

Chrome

Le chrome (Cr), présent dans la croûte terrestre, est utilisé depuis au moins un siècle dans diverses technologies et industries, en tant que pigment et dans les tanneries d'abord, puis en alliages et en revêtement de surface. Il n'existe pas de sites miniers en France. Il peut se présenter sous différents états d'oxydation, le Cr III, le plus stable, étant considéré comme essentiellement non toxique (et non cancérogène) et de surcroît un oligo-élément essentiel pour le métabolisme du sucre (Vincent, 2004). C'est le Cr VI, oxydant puissant, qui est classé comme cancérogène humain certain par le Circ (IARC, 1997). Le Cr se retrouve dans l'air, dans l'eau et les aliments. L'exposition alimentaire au Cr (tous états confondus) est estimée à 77 µg/j en moyenne (percentile 95 : 117) pour les adultes et à 68 µg/j en moyenne pour les enfants de 3 à 14 ans (percentile 95 : 111) (Leblanc et coll., 2005). Il ne semble pas exister de données françaises accessibles pour les expositions par l'eau. L'Ineris[57] indique que les concentrations dans l'air sont inférieures à 10 ng/m^3. Il semble que le Cr exerce son action cancérogène au contact et non à distance. Pour le cancer du poumon, l'inhalation serait donc la voie d'exposition pertinente (Proctor et coll., 2002).

Cadmium

L'exposition au cadmium peut se faire par inhalation ou ingestion dans des lieux ou des situations où des produits de cadmium sont utilisés, manufacturés ou ingérés. La fumée de cigarette est la source la plus importante pour la toxicité du cadmium. Les aliments sont la principale voie d'exposition au cadmium chez les non-fumeurs (le tabagisme peut au moins doubler la dose de cadmium absorbée). La marge de sécurité entre l'absorption quotidienne de cadmium en toute innocuité lors de l'ingestion d'aliments et l'absorption susceptible d'entraîner des conséquences est fort étroite, voire inexistante pour les groupes très exposés. Parmi les groupes à risque il convient de mentionner les personnes âgées, les diabétiques et les fumeurs. Il se peut que le risque soit plus élevé dans le cas des femmes qui, disposant de moindres réserves de fer, absorbent davantage le cadmium que les hommes à exposition égale.

Quelques denrées sont responsables d'une bonne partie de l'apport total. En Suède, les pommes de terre fournissent 42 % et le blé 41 % des doses de cadmium absorbées par voie alimentaire. Les connaissances actuelles au sujet des concentrations de cadmium dans le « panier alimentaire » doivent entrer en ligne de compte. Les principales sources de cadmium dans les terres arables sont les engrais phosphatés, les boues des stations d'épuration

57. www.ineris.fr

et les rejets de l'industrie. Les dépôts atmosphériques ajoutent une fraction infime aux couches supérieures du sol et aux eaux de surface (0,1 à 0,2 % en moyenne grossière pour l'Europe). L'adjonction moyenne de cadmium dans la couche superficielle du sol en provenance des engrais est du même ordre que le dépôt atmosphérique. Une bonne partie de l'apport atmosphérique (20 à 75 %) provient de la pollution atmosphérique transfrontière à longue distance.

Les données sur le cadmium dans l'air (fournies par l'Ademe pour 2000) sont en moyenne de 0,3-1,2 ng/m^3 dans 6 villes plus une valeur moyenne étonnante pour Marseille (135 ng/m^3). Une pollution au cadmium a été constatée en août 1999 dans le quartier Saint-Louis à Marseille. La source de cette pollution était l'entreprise Tréfileries et Laminoirs de la Méditerranée (TLM) qui fabrique depuis plusieurs dizaines d'années des fils d'alliage cuivre-cadmium utilisés pour l'équipement des caténaires ferroviaires. Cette source de pollution a été immédiatement supprimée suite à une mise en demeure préfectorale : l'usine TLM a arrêté sa production utilisant du cadmium. Le procédé utilisant du cadmium était employé par l'usine TLM depuis 1980 environ. L'exposition aux rejets de cadmium de l'usine TLM a pu résulter de l'inhalation d'air et de poussières contaminées et de l'ingestion de produits alimentaires (légumes ou fruits) contaminés. Concernant les enfants, une contamination liée à l'ingestion par les contacts « mains-bouche » de poussières contaminées a également pu se produire. En effet, le cadmium rejeté par l'usine TLM s'est déposé sur les sols environnants contaminant notamment les jardins potagers. Le site industriel a été dépollué entre décembre 1999 et mars 2000. Tous les jardins se trouvant dans un rayon de 200 mètres de l'usine ont été décontaminés entre mai et septembre 2000 par excavation de la terre sur une profondeur de 50 cm.

Données relatives à l'amiante

Les minéraux naturels fibreux constituent des variétés appartenant à différentes familles minéralogiques (serpentines comme le chrysotile, amphiboles comme l'actinolite, l'amosite, l'anthophyllite, le crocidolite ou la trémolite, zéolites comme l'érionite). Le terme d'amiantes (ou asbestes) définit des silicates hydratés incluant la variété de serpentine mentionnée ci-dessus et les variétés énumérées d'amphiboles. Outre les amiantes et l'érionite, il a récemment été suggéré qu'un nouveau type minéral asbestiforme de la famille des amphiboles, la fluoro-edenite, silicate hydraté contenant de l'aluminium et du fluor, était susceptible d'être associé à un excès de mésothéliomes, chez l'Homme (Biggeri et coll., 2004 ; Cardile et coll., 2004). Dans des études toxicologiques et en hygiène industrielle, une fibre est définie comme une particule dont le rapport d'élongation (longueur/diamètre) est

supérieur à une certaine valeur (3 ou 5 selon les auteurs). Selon l'OMS, une fibre est définie comme une particule de longueur, L, supérieure à 5 µm de diamètre, D, inférieur à 3 µm et dont le rapport d'élongation L/D est supérieur à 3. L'utilisation de ces différents types de fibres a été inégale dans différents pays, le chrysotile étant le plus employé. À l'heure actuelle, si l'utilisation d'amiantes a été interdite dans de nombreux pays, leur exploitation et/ou leur utilisation persiste dans certains pays (Asie, Moyen Orient…).

Il est à noter que l'exposition environnementale est différente de celle de la mine ou de l'industrie de production, en ce sens que dans l'environnement ce sont plutôt des fibres issues de produits manufacturés ou mises en suspension à proximité d'usines ou de mines d'amiante, qui sont présentes dans l'air ambiant.

En effet, de nombreux matériaux et produits contenant de l'amiante ont été utilisés en France dans les immeubles bâtis, du fait, entre autres, de leurs grandes propriétés d'isolation, et ce jusqu'à son interdiction en décembre 1996. Ainsi, les sources d'expositions peuvent provenir du relargage des fibres par dégradation des matériaux ou lors de travaux. De même, dans le milieu naturel, les roches amiantifères à l'affleurement conduisent à des risques d'exposition lors de travaux d'aménagement, de génie civil, de circulation de véhicules sur des terrains amiantifères ou par le réenvol de particules fines provoqué par toute activité ou par érosion naturelle. Pour protéger la population générale d'une exposition dite à l'amiante environnementale, seuls les bâtiments ont fait l'objet d'une réglementation. La valeur à ne pas dépasser à l'intérieur des locaux est de 5 fibres d'amiante par litre d'air (f/l) pour les fibres de plus de 5 µm de longueur.

En ce qui concerne les immeubles bâtis, depuis la réglementation de 1996, l'état de dégradation des matériaux et produits friables est surveillé par une évaluation visuelle qui peut conduire à la réalisation de mesures du niveau d'empoussièrement par les fibres d'amiante. Les données synthétisées par le Ministère de la santé dans leur rapport annuel donnent les évolutions du nombre de mesures et de bâtiments qui ont fait l'objet d'un diagnostic amiante sur huit années, depuis 1996 jusqu'en 2003. Dans 7 387 bâtiments et 18 072 mesures répertoriées, on observe en moyenne une valeur supérieure à la valeur réglementaire de 5 f/l dans 3,1 % des situations. Il faut rappeler que dans l'environnement général en extérieur la valeur maximale retrouvée en région parisienne en 1994 ne dépassait pas 0,5 f/l.

Pour ce qui est des sites naturels, les seules données françaises concernant la situation d'affleurements naturels sont celles provenant de la région du quart Nord-Est de la Corse (Ddass de Haute Corse, 2004) où 130 communes sont concernées et où des concentrations en fibres d'amiante 5 à 6 fois supérieures au seuil réglementaire ont localement été mesurées, tant à l'extérieur qu'à l'intérieur des habitations dans certains communes. D'autres études

actuellement disponibles sont principalement étrangères et correspondent à des situations d'exposition particulières comme en Nouvelle-Calédonie où la présence de fibres d'amiante trémolite dans le sol et l'air conduit à des expositions importantes des populations suite à l'utilisation d'une chaux locale pour enduire les murs dénommée Pô qui contient de l'amiante.

Afin de disposer de données plus générales sur la situation en France métropolitaine, l'Institut de veille sanitaire (InVS) en collaboration avec le Bureau de recherche géologique et minière (BRGM) et le Laboratoire d'étude des particules inhalées (LEPI) a mis en place une étude s'intéressant à l'exposition à l'amiante environnementale des populations habitant à proximité immédiate d'affleurements naturels de roches amiantifères. Ainsi, une démarche fondée sur l'évaluation des risques sanitaires a été entreprise avec un recensement des sites naturels amiantifères et des formations géologiques potentiellement amiantifères. Cette étude est en cours et devrait aider à plus ou moins long terme à établir une politique sanitaire en France adaptée à la prévention vis-à-vis des sites d'affleurements naturels d'amiante.

Données relatives aux pesticides

Les pesticides sont ubiquitaires ; nous les utilisons dans nos champs, dans nos maisons, dans nos lieux publics contre les insectes, les champignons, les mauvaises herbes. Leur caractère toxique, leur dissémination et leur persistance dans l'environnement doivent nous conduire à nous interroger quant aux expositions à ces produits.

Le terme « pesticide » désigne d'une part les préparations phytopharmaceutiques, à usage agricole, terme qui a remplacé celui de phytosanitaire en cohérence avec la réglementation européenne, selon les termes de la loi d'orientation agricole n°2006-11 du 5 janvier 2006 (JO, 2006) et d'autre part les biocides, utilisés à la maison ou au jardin, selon la directive CE 98/8 du 16 février 1998. Ils sont destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action chimique ou biologique.

Nature des expositions, données françaises disponibles concernant les milieux

En France, les connaissances sur l'exposition de la population générale aux pesticides sont fragmentaires. Cette situation est en partie due à la diversité des familles chimiques qui composent ces produits. Il en résulte une diversité de comportements de dégradation, d'absorption, de métabolisme et d'excrétion. On constate également une diversité des sources d'utilisation, ces sources

peuvent être agricoles, urbaines dans les parcs et voiries et domestiques contre les insectes ou lors du jardinage.

Ainsi, les pesticides sont retrouvés dans tous les compartiments de l'environnement (air, eau, produits alimentaires, sols…). Différents milieux environnementaux peuvent donc conduire à une exposition de la population générale aux pesticides : aliments, eau de consommation, air intérieur et extérieur, poussières de la maison.

Seuils de qualité

En parallèle à une démarche prédictive visant à sélectionner les molécules chimiques susceptibles d'être admises sur le marché et dans l'environnement, il est nécessaire d'établir une gamme de concentrations admissibles dans les milieux, afin d'être en mesure au plan local, de déterminer leur qualité, d'en suivre l'évolution et de prendre des décisions de gestion. En France, ce principe repose, pour chaque substance, sur la détermination de « concentrations seuil » auxquelles on peut associer des effets biologiques. Le seuil 1, « très bonne qualité », est ainsi défini comme une concentration au-dessous de laquelle aucun effet biologique n'est attendu. Ces seuils sont, dans la très grande majorité des cas, estimés à partir de données d'effet obtenues au laboratoire sur une batterie d'organismes (algues, invertébrés et poissons), et là encore il est fait appel aux facteurs de sécurité pour tenir compte des incertitudes ou du manque de données, en particulier sur les effets non létaux (atteinte à la reproduction ou au développement). Mais ces seuils d'effet ne tiennent pas compte des conditions environnementales particulières : interactions potentielles dues à la présence simultanée des contaminants dans l'environnement, des modulations des effets liées à la forme chimique des contaminants, à leur biodisponibilité ou à leur dégradation.

Eau

Sur le plan réglementaire, seules les eaux, de surface ou souterraines font l'objet de contrôles de la présence de pesticides avec des normes de qualité.

Pour les eaux de surface, l'objectif est en principe de ne pas dépasser des seuils sans effets pour les organismes aquatiques, établis par des PNEC (*Predicted No Effect Concentration*) ou CPSE (Concentration prévisible sans effet) définies pour chaque substance sur la base des données d'écotoxicité disponibles. Des seuils ont ainsi été définis pour 72 substances dans le Système d'évaluation de la qualité des cours d'eau développé en France (SEQ-Eau ; Agences de l'Eau, 2000). De nouveaux seuils sont en cours d'élaboration dans le cadre de la mise en œuvre de la Directive cadre sur l'eau.

En ce qui concerne la potabilité de l'eau de distribution, le Décret n°2001-1220 du 20 décembre 2001 précise que les eaux destinées à la consommation

humaine doivent respecter des valeurs inférieures ou égales aux limites de qualité suivantes[58] :

• concentration inférieure ou égale à 0,1 µg/l pour chaque pesticide individualisé, détecté et quantifié, sauf en ce qui concerne l'aldrine, la dieldrine, l'heptachlore et l'heptachlore époxyde pour lesquels la valeur seuil est de 0,03 µg/l ;

• concentration inférieure ou égale à 0,50 µg/l pour la somme des pesticides, c'est-à-dire la somme de tous les pesticides individualisés, détectés et quantifiés.

Il est important de noter que ces seuils incluent également les produits de dégradation ou métabolites des substances actives.

Air

Il y a de nombreuses lacunes en ce qui concerne les connaissances relatives aux effets toxiques des pesticides par inhalation. Il existe des données sur la toxicité aiguë des substances actives par inhalation obtenues sur des rongeurs lors de tests de laboratoire[59], mais les études sur le risque sanitaire associé à l'exposition des populations humaines aux pesticides *via* l'atmosphère sont peu nombreuses (Lee et coll., 2002). Jusqu'à présent, aucun seuil réglementaire n'a été défini en ce qui concerne les pesticides dans l'air. De plus, il n'existe pas de méthodes analytiques permettant d'estimer directement et automatiquement les concentrations en pesticides dans l'air ambiant. Le type d'échantillonneur à mettre en œuvre et les durées de prélèvement doivent être adaptés aux niveaux de concentrations attendus et leur analyse implique des développements métrologiques spécifiques. Il n'y a pas actuellement en France de norme pour la mesure des concentrations de pesticides dans l'atmosphère ; il est toutefois à noter l'existence d'un projet de norme en cours d'élaboration.

Alimentation

Cette source est habituellement considérée comme la voie majoritaire d'apport, ce qui explique le développement de la réglementation dans ce milieu. Les résidus de produits phytopharmaceutiques correspondent à la présence d'une ou de plusieurs substances actives et de leurs métabolites dans les végétaux et les produits d'origine végétale ou animale. Le contrôle des teneurs en résidus dans l'alimentation est de la responsabilité du ministère en charge de l'Agriculture en sortie de champs et de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes pour les produits commercialisés.

Une exposition maximale théorique pour le consommateur est établie par modélisation d'un régime alimentaire moyen. Les limites maximales de

58. Ces limites ne s'appuient pas sur des données toxicologiques.

59. http://www.inra.fr/agritox/

résidus (LMR) dans les végétaux sont fixées en suivant le devenir des résidus de pesticides dans les plantes en fonction des pratiques agricoles, de la consommation de ces denrées et en relation avec la dose journalière admissible (DJA) pour cette substance, issue des données des essais toxicologiques sur des modèles animaux. Disponibles pour chaque couple aliment/pesticide, leur dépassement implique l'interdiction de vendre le produit. Ces seuils sont fixés par les directives européennes 86/362/CEE et 90/642/CEE.

Données disponibles

Les données disponibles ont été principalement résumées à partir du rapport de l'Inra (Aubertot et coll., 2005).

Eaux douces

Le premier état national relatif à la présence de pesticides dans les eaux en France a été réalisé par l'Institut français de l'environnement (Ifen) en 1998 (Ifen, 1998). Depuis, cet état est actualisé chaque année, avec un décalage entre la date d'acquisition des données et la publication de la synthèse correspondante. Le dernier bilan annuel, publié en 2004, concerne les données acquises en 2002 (Ifen, 2004).

Les données qui sont compilées sont fournies à l'Ifen par des réseaux de suivi gérés par des acteurs très variés : agences de l'Eau, Directions régionales de l'environnement (Diren), Direction générale de la santé (qui collecte les données des Ddass), producteurs d'eau, Directions régionales de l'agriculture et de la forêt – Services régionaux de la protection des végétaux (DRAF-SRPV), Conseils Généraux… Le nombre total de molécules recherchées est en constante augmentation (408 pour les eaux superficielles et 373 pour les eaux souterraines en 2002) mais cette diversité masque de très fortes disparités entre points d'observation, qui dépendent de nombreux facteurs (méthodes employées, moyens financiers, objectifs de la surveillance…).

Il est de ce fait difficile de donner des valeurs chiffrées de la concentration des pesticides dans les eaux douces. Par exemple, en Bretagne où 75 % de l'eau de consommation distribuée est fournie par le traitement d'eaux de surface collectées au niveau de prises d'eau en rivière, deux jeux de données sont possibles, l'un produit par la Cellule d'orientation régionale pour la protection des eaux contre les pesticides (Corpep), l'autre provenant des bases de données de l'Institut d'aménagement de la Vilaine (IAV). La comparaison de ces deux jeux de données est délicate du fait des différences importantes dans les stratégies mises en œuvre (liste des substances recherchées, méthodes d'analyse, protocoles d'échantillonnage…), illustrant la difficulté qu'il y a à faire la synthèse des informations en matière de contamination des eaux par les pesticides.

Au niveau national en 2002, la qualité de l'eau par rapport à l'altération « pesticides » (telle que définie dans le SEQ-Eau) était considérée comme « bonne » ou « très bonne » dans environ 53 % des 624 points d'observation de la qualité des cours d'eau pour lesquels des données interprétables étaient disponibles (données du Réseau National de Bassin, RNB et de quelques groupes régionaux ; Ifen, 2004). L'analyse des résultats indique l'existence d'une contamination préoccupante dans une cinquantaine de points (8,4 % du total des points d'observation ; présence notamment d'aminotriazole, d'atrazine, de diuron, de glyphosate et d'isoproturon).

En 2006, des informations sur la qualité des eaux au robinet du consommateur vis-à-vis des pesticides ont été obtenues à l'échelon national[60] pour environ 9 unités de distribution (UDI) sur 10 (87,4 %) alimentant 99,3 % de la population française (contre 98,3 % en 2005). Les eaux distribuées sont généralement de bonne qualité vis-à-vis des pesticides. En 2006, la situation de conformité permanente a concerné 94,9 % de la population, soit 57,3 millions de personnes (contre 93,8 % en 2005). Les dépassements de la limite de qualité des pesticides dans l'eau ont concerné, en 2006, 1 367 UDI. Ainsi, pour 3,1 millions de personnes, soit 5,1 % de la population française (contre 6,2 % en 2005), l'eau du robinet a été au moins une fois non-conforme au cours de l'année 2006.

Au niveau européen, les efforts visant à la production d'une information représentative à partir des données collectées dans de nombreux réseaux de mesures se sont particulièrement accrus. Dans le domaine des eaux continentales, il existe des réseaux européens de suivi en terme de qualité et de quantité. Ces réseaux, désignés collectivement par le nom d'Eurowaternet, devront permettre une évaluation objective, fiable et actualisée de l'état des eaux continentales en Europe. Parmi les indicateurs environnementaux de l'AEE (Agence européenne pour l'environnement) concernant la contamination des eaux par les pesticides, figurent notamment les indicateurs « *Pesticides in groundwater* » (WHS1a), « *Hazardous substances in rivers* » (WHS2), « *Loads of hazardous substances to coastal waters* » (WHS7) et « *Drinking water quality* » (WEU10).

À ces données « institutionnelles » de surveillance de la qualité des eaux s'ajoutent celles qui peuvent être trouvées dans les publications scientifiques et les rapports rédigés pour les bailleurs de fonds institutionnels (ministère de l'Écologie et du Développement Durable ou MEDD, ministère de l'Agriculture et de la Pêche ou MAP, Europe…). Toutefois, ces données sont très dispersées et surtout trop ponctuelles pour permettre de dresser un bilan de la contamination des milieux.

60. www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/eaux_alimentation/synthese_pesticides_2006.pdf -

Eaux côtières

En ce qui concerne les eaux littorales, la surveillance de la contamination par les pesticides s'inscrit dans le cadre du fonctionnement du Réseau national d'observation de la qualité du milieu marin (RNO), créé en 1974 par le ministère chargé de l'Environnement et géré par l'Ifremer. Afin de pallier les problèmes de représentativité spatiale et temporelle des échantillons d'eau destinés à l'analyse des contaminants, la surveillance de la contamination chimique de l'environnement littoral porte en priorité sur des mollusques bivalves, moules et huîtres, utilisés comme espèces sentinelles. Environ 90 points de prélèvement (dont 8 dans les DOM) sont échantillonnés.

Les résultats obtenus dans le cadre du RNO montrent que les pesticides organochlorés recherchés et leurs dérivés sont toujours fréquemment détectés dans les bivalves du littoral français, bien qu'ils soient interdits d'usage en France depuis de nombreuses années.

En ce qui concerne les DOM, les premiers résultats obtenus à l'issue d'une campagne de deux mois effectuée en Martinique, montrent que l'arrivée des pesticides en milieu côtier est faible et localisée.

Air

Des études émanant de divers groupes de recherche ont été menées en France depuis la fin des années 1980 et se poursuivent à l'heure actuelle (Briand, 2003 ; Scheyer et coll., 2005 ; rapport de l'Institut Pasteur[61]), fournissant ainsi une littérature significative sans qu'elle soit pour autant abondante. Un certain nombre de réseaux de surveillance de la qualité de l'air en France ont commencé à réaliser des mesures de concentrations en pesticides dans l'atmosphère depuis le début des années 2000 (Rousseau et coll., 2004). L'ensemble de ces travaux a révélé la présence de pesticides dans toutes les phases atmosphériques, qu'elles soient gazeuse, liquide ou particulaire dans les aérosols, les gouttelettes de brouillard ou la pluie (Bedos et coll., 2002).

Les concentrations dans les eaux de pluie peuvent être localement et ponctuellement relativement importantes (plusieurs dixièmes de µg/l à plusieurs µg/l) et les concentrations dans les brouillards plus élevées (Millet et coll., 1997). Les composés utilisés localement sont en général les plus fréquemment détectés (Briand, 2003). Cependant, des composés interdits d'utilisation ont aussi été retrouvés. Au niveau européen, des synthèses relativement récentes sont disponibles, portant surtout sur la contamination des eaux de pluie (Dubus et coll., 2000 ; Duyzer, 2003).

En ce qui concerne les phases gazeuse et particulaire, les concentrations sont variables : de l'ordre de quelques pg/m^3 à quelques ng/m^3 loin des sources

61. http://www.pasteurlille. fr/fr/expertises/eau/publications.htm

d'émission, elles peuvent atteindre quelques ng/m^3 à quelques µg/m^3 à proximité immédiate de ces sources. Les niveaux de contamination dans l'air extérieur en zone agricole qui ont fait l'objet de travaux dès le début des années 2000, réalisés majoritairement par les associations agréées pour la surveillance de la qualité de l'air (AASQA), ont mis en évidence des concentrations faibles mais non négligeables de pesticides dans l'air extérieur, de l'ordre de un à plusieurs centaines de ng/m^3, notamment en région viticole, arboricole ou dans les régions de grandes cultures. Une contamination chronique, c'est-à-dire présente aussi en dehors des périodes d'épandage, a été observée, avec dans certains cas une évolution saisonnière. Certains pesticides sont retrouvés systématiquement, comme le lindane dont l'utilisation est pourtant aujourd'hui interdite (Coignard et Lorente, 2006). En ce qui concerne les pesticides dits « modernes », les réseaux de surveillance de la qualité de l'air en région Centre (Lig'Air), Pays de Loire (Air Pays de la Loire) ou Poitou-Charentes (ATMO Poitou-Charentes) ont publié un certain nombre de résultats de campagnes de mesures portant sur plusieurs dizaines de composés dont le choix dépendait des utilisations locales mais aussi des objectifs de l'étude. Parmi les molécules recherchées, figurent des composés de la famille des triazines, des amides, des carbamates, des urées, des triazoles ou des pyréthrinoïdes ainsi que la trifluraline ou le lindane (liste non exhaustive). À l'heure actuelle, aucun suivi en continu n'est effectué.

L'interprétation des observations demeure délicate, notamment à cause de la méconnaissance des usages précis des pesticides ainsi que celle du comportement des différents composés dans l'air.

Des groupes de travail nationaux ont été mis en place ces dernières années. Le groupe coordonné par l'Ineris est en charge de la mise au point d'une méthodologie permettant de hiérarchiser les composés à suivre en priorité dans l'atmosphère. Un second groupe (Groupe d'apprentissage 2002-2005, animé par l'Ademe) s'est intéressé à la méthodologie de prélèvement. Le Corpen a mis en place un groupe de réflexion (Phyt'air) sur les pesticides dans l'air à partir de l'automne 2005.

Un groupe de travail réunissant l'ensemble des associations de qualité de l'air a été mis en place sous la coordination de l'Ademe pour harmoniser et garantir la qualité des mesures.

L'air intérieur est souvent cité dans la littérature comme une source potentielle d'exposition non négligeable. En France, en dehors des travaux préliminaires de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI), peu d'études permettent de renseigner les niveaux d'exposition aux pesticides dans les logements[62]. La première campagne n'a finalement pas retenu l'estimation des concentrations en pesticides.

62. http://www.air-interieur.org/menu.htm

Sols

La contamination des sols par différentes substances, dont les pesticides, a été reconnue comme l'une des principales menaces qui pèsent sur les sols européens (CEC, 2002). La plupart des données permettant de discuter de la persistance des produits dans le sol ainsi que leur périmètre de propagation provient essentiellement des dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans lesquels ces aspects sont abondamment documentés, mais restent, pour l'aspect quantitatif de la contamination en tout cas, prédictifs.

Les États membres travaillent actuellement à la rédaction d'une Directive cadre sur les sols, fixant entre autres des critères de qualité des sols et les modalités d'appréciation de cette qualité. Pour l'heure, les données disponibles sur la contamination des sols par les pesticides en France et en Europe sont très fragmentaires.

À l'heure actuelle les bases de données européennes sur les sols (*European Soil Databases*) n'intègrent pas la contamination par les pesticides dans la liste des critères pour lesquels des cartes sont disponibles. Par ailleurs, la faible abondance des données tient au fait que la contamination des sols par les pesticides est implicite, tout au moins au niveau des agrosystèmes, du fait même du mode d'utilisation des produits.

La pollution chronique par les substances minérales (cuivre) et l'existence, pour certaines substances, de résidus non extractibles pose la question du risque environnemental à long terme, notamment dans le cas d'une réallocation des terres agricoles à d'autres usages.

En Europe, il existe quelques réseaux de surveillance susceptibles de fournir des renseignements sur les effets non-intentionnels des pesticides sur les espèces non-cibles mais tous les pays n'en sont pas dotés. Une enquête dont les résultats ont été publiés en 1999 indiquait que seuls sept pays européens (sur les dix huit contactés) enregistraient de façon systématique les incidents associés aux pesticides : Allemagne, Danemark, France, Grèce, Norvège, Pays-Bas et Royaume-Uni (de Snoo et coll., 1999).

Les deux réseaux les mieux organisés sont le réseau Sagir en France et le *Wildlife Incident Investigation Scheme* (WIIS) au Royaume-Uni. Il existe aussi des systèmes de collecte de l'information sur les incidents qui touchent les abeilles.

Connaissance de l'exposition de la population générale

Depuis le 1er mars 2007, l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) a mis en ligne une carte de France interactive donnant accès à des données sur la présence de résidus de pesticides dans l'environnement. Cette carte permet d'accéder à une base de donnée informant sur la présence de pesticides dans les compartiments de l'environnement (air, eau, sol et denrées alimentaires), et ce, sur l'ensemble du territoire national, y compris les départements et territoires d'outre-mer.

Cette carte est accessible depuis le site de l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP)[63], mis en place en juin 2006 en application du Plan interministériel de réduction des risques liés aux pesticides (PIRRP) et du Plan national santé environnement (PNSE) 2004-2008. Cet observatoire a pour missions d'organiser et de faciliter la production de données relatives aux expositions aux résidus de pesticides. L'objectif est de fournir aux pouvoirs publics et autres décideurs les outils nécessaires à l'évaluation des risques liés à ces expositions. L'Afsset, qui assure la coordination scientifique et technique de l'ORP ainsi que le financement des travaux conduits, incite tout organisme disposant de données sur les pesticides à lui communiquer ces informations afin d'enrichir ce nouvel outil mis à jour en permanence.

Niveaux d'exposition

La revue de Bouvier répertorie 36 études de biosurveillance en population générale, relatives à des dosages de métabolites urinaires d'insecticides, publiées ces 20 dernières années (Bouvier et coll., 2005). La plupart des équipes ont mesuré les alkylphosphates urinaires, plus rarement d'autres métabolites d'organophosphorés tels que le 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPy), métabolite du chlorpyriphos, insecticide beaucoup utilisé notamment aux États-Unis. Les métabolites de pyréthrinoïdes et de carbamates anticholinestérasiques ont également été dosés dans un petit nombre d'études.

À ce jour, une seule étude française a permis d'estimer l'imprégnation globale aux pesticides dans la population générale. Ce travail de thèse a permis de renseigner l'exposition d'une population de 130 enfants franciliens âgés de 6-7 ans, à certains insecticides organophosphorés en dosant les alkylphosphates dans les urines. Des dosages dans l'air intérieur, les poussières du sol et sur les mains des sujets ont été effectués en parallèle (Bouvier, 2005). Des mesures effectuées chez quelques sujets adultes mettent en évidence une exposition non professionnelle non négligeable (Bouvier et coll., 2006).

Aux États-Unis, l'étude Nhanes (*National Health and Nutrition Examination Study*) pilotée par le *National Center for Health Statistics* du CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) est destinée à collecter des informations sur l'état de santé et le statut nutritionnel de la population américaine. Le *National Report on Human Exposures to Environmental Chemicals* fournit à intervalles réguliers des données de surveillance biologique à partir d'un échantillon aléatoire de sujets participant à l'étude. Parmi ceux-ci, les métabolites de contaminants ou le contaminant inchangé appartenant à différentes classes de pesticides : insecticides organochlorés, organophosphorés, pyréthrinoïdes, certains herbicides ont été mesurés dans le sang et les urines. Le troisième rapport 2001-2002 présente ainsi les données d'analyse de 148 contaminants environnementaux (CDC, 2005).

63. http://www.observatoire-pesticides.fr

En Europe, la *German Environmental Survey* est une étude transversale menée à grande échelle sur un échantillon de la population générale allemande, stratifié sur le sexe, l'âge et le lieu de résidence. La première étude mise en place en 1985-1986 a été reconduite en 1990-1991 et en 1998 (Becker et coll., 2002 et 2003). GerES IV (2003-2006) s'intéresse aux enfants et couple des dosages environnementaux aux dosages urinaires des alkylphosphates et métabolites de pyréthrinoïdes (Becker et coll., 2006).

En France, les niveaux d'exposition de la population générale aux pesticides restent très mal connus. C'est en s'inspirant des expériences à l'étranger que l'enquête nationale nutrition santé (ENNS) est en cours de réalisation, basée sur un échantillon de 4 000 adultes et 2 000 enfants représentatif de la population vivant en France métropolitaine en 2006. Elle prévoit l'estimation de l'imprégnation aux métaux lourds et aux pesticides, ainsi que les grands facteurs associés à cette exposition, sur un sous-échantillon de 500 adultes.

Déterminants de l'exposition

Les mesurages réalisés dans les différents médias en France relèvent essentiellement du contrôle, dont le but est de protéger le consommateur en repérant les dépassements par rapport à la réglementation. Ceux-ci ne peuvent donc constituer en l'état une source de données pour alimenter un système de surveillance ou estimer l'exposition de la population française aux pesticides.

Récemment la communauté scientifique s'est intéressée aux déterminants de l'exposition chez les populations non professionnelles. Ces études combinent des approches par mesures micro-environnementales et biologiques pour déterminer les contributions respectives des différentes voies et sources d'exposition dans l'exposition globale. D'autres études ont documenté l'exposition à l'aide de questionnaires (résidence, profession, présence d'animaux domestiques, entretien d'un jardin).

Dans l'étude NHEXAS (*National Human Exposure Assessment Survey*), menée dans plusieurs États américains (Arizona, Maryland, Minnesota), l'alimentation semble le principal vecteur de l'insecticide chlorpyriphos mais la fréquentation d'autres lieux que le domicile tels que le lieu de travail ou l'école pourraient contribuer de façon significative à l'exposition (Robertson et coll., 1999 ; Egeghy et coll., 2005).

La plupart des autres études multivoies concernent l'enfant. Leurs résultats restent encore contradictoires, notamment en fonction des méthodes utilisées, et dépendent beaucoup des substances considérées. La revue récente de 36 études de biosurveillance en population générale indique également que les contributions respectives des différentes sources sont très difficiles à déterminer (Bouvier et coll., 2005).

L'alimentation, bien que souvent présentée comme le contributeur majoritaire de l'exposition aux pesticides, ne semble pas directement corrélée aux

concentrations dans les milieux biologiques. Concernant les organophosphorés, l'étude GeRES met en évidence une influence de la consommation de jus de fruit et de fruits frais sur la concentration urinaire en métabolites (Becker et coll., 2006). Dans l'étude française, les concentrations d'organophosphorés dans l'air et sur les mains étaient corrélées entre elles mais pas avec les métabolites urinaires, soulignant probablement l'influence importante de l'alimentation non prise en compte dans cette étude (Bouvier et coll., 2006). En revanche, si dans deux études américaines, l'apport théorique calculé grâce à la mesure des résidus dans les repas dupliqués était plus important que celui des autres voies, ce sont les concentrations dans l'air intérieur ou personnel qui étaient significativement corrélées à l'excrétion urinaire des métabolites des pesticides (Andrew et coll., 2003 ; Morgan et coll., 2005). Dans l'étude de l'US *Environmental Protection Agency* (US EPA) alors que l'ingestion de TCP y compterait pour 30 % du TCP urinaire si celui-ci était supposé entièrement absorbé, aucune corrélation n'est observée entre ce paramètre calculé en ng/kg/j et les concentrations urinaires de TCP. Ceci pourrait s'expliquer par une faible absorption ou une métabolisation en d'autres produits non mesurés ici. Cette étude souligne également l'importance potentielle d'une exposition par ingestion ou dermale à partir des surfaces contaminées (Morgan et coll., 2005).

Le fait de résider à côté de jardins ou de champs a pu également être associé à des concentrations urinaires de métabolites plus élevées, mais de façon inconstante selon les études. Dans certaines études, le fait de vivre en zone urbaine était au contraire associé à une plus grande imprégnation (Becker et coll., 2006). Des voies d'exposition différentes sont également probables entre les urbains et les ruraux (Fenske et coll., 2005). Enfin, une influence majoritaire de l'air extérieur est suggérée pour certains pesticides comme l'herbicide atrazine, dont les concentrations dans l'air personnel et extérieur sont fortement corrélées (Andrew et coll., 2003).

La saison estivale, en particulier pour les organophosphorés, est également un facteur en faveur d'une plus grande exposition (Bradman et Whyatt, 2005 ; Becker et coll., 2006).

Une dernière hypothèse consiste à évaluer l'influence des usages domestiques sur la contamination interne. L'utilisation d'insecticides au domicile ou le fait d'avoir des animaux domestiques a ainsi été associée à l'exposition pour les pyréthrinoïdes mais pas pour les organophosphorés (Andrew et coll., 2003 ; Becker et coll., 2006). Une étude française s'intéressant aux utilisations domestiques des pesticides dans 2 281 foyers indique que 80 % d'entre eux ont déclaré stocker un ou plusieurs pesticides dans leur domicile, notamment des pyréthrinoïdes et des organophosphorés. Leur présence dans le logement dépend essentiellement de quatre facteurs : le type de logement, le caractère locatif, la présence d'un jardin et d'animaux domestiques (Lecomte et Auburtin, 2006 ; Lecomte et coll., 2006). Les corrélations mises

en évidence dans certaines études entre concentrations urinaires de pyréthrinoïdes, peu volatiles, et concentrations dans les poussières viennent conforter l'hypothèse que la contamination interne semble liée aux usages domestiques (Becker et coll., 2006).

Il reste donc beaucoup à comprendre sur les facteurs influençant l'exposition de la population aux pesticides. Le développement de méthodes d'estimation de l'exposition des particuliers aux pesticides sera un enjeu majeur, indispensable à la réalisation des futures études épidémiologiques.

Conclusions concernant les pesticides

Les données disponibles au niveau de l'ensemble des réseaux de suivis existants témoignent d'une contamination probablement généralisée et récurrente, voire chronique, des eaux, de l'air et du sol dans la plupart des régions françaises, mais également européennes. Cependant, les données actuellement disponibles ne permettent pas une évaluation objective du niveau, de la variabilité et de l'évolution de la contamination des différents milieux. En effet, de nombreuses limites affectent ces données (Aubertot et coll., 2005) :

- les réseaux d'observation présentent une couverture partielle et biaisée des espaces concernés ;
- les stratégies spatiales et temporelles d'échantillonnage sont très hétérogènes d'un réseau à un autre ;
- la liste des substances recherchées est limitée, tant à cause de problèmes méthodologiques du point de vue de l'analyse que des coûts induits ;
- les principes d'interprétation des données acquises sont insuffisamment développés et ils ne font pas l'objet d'un consensus clair entre les spécialistes concernés ;
- il subsiste des problèmes méthodologiques importants pour la quantification des concentrations en pesticides dans les différentes phases de l'environnement.

La connaissance de la contamination des milieux n'est pas une information suffisante à elle seule pour autoriser une évaluation des impacts biologiques. En effet, il est nécessaire d'y adjoindre la connaissance des niveaux pour lesquels les impacts seront susceptibles de se produire. Malheureusement, ces seuils ou les relations doses-réponses sont mal cernés. Ainsi, l'analyse des résultats en terme d'impact écotoxicologique potentiel ne prend pas en compte les interactions toxicologiques possibles entre les substances (effet additif, antagoniste ou synergique). Il n'est pas possible d'exclure que deux substances qui interagissent puissent exercer des effets lorsqu'elles sont présentes simultanément dans un même milieu à des concentrations inférieures à leurs seuils d'effet spécifiques. Au total, on assiste donc à la fixation de seuils de qualité « universels », dont la définition ne repose pas sur l'évaluation des

risques d'impact d'une substance donnée, mais sur d'autres considérations comme par exemple les limites de performances des méthodes d'analyse chimique. La mise en place de réseaux de suivi des impacts couplés aux réseaux de suivi de la contamination de l'environnement serait donc hautement souhaitable. Les réseaux existants de suivi des impacts sont extrêmement limités en nombre et très spécifiques, ne concernant essentiellement que la faune sauvage et l'abeille domestique.

L'une des attentes fortes vis-à-vis des données relatives à l'état de contamination de l'environnement est la possibilité d'identifier l'origine de cette contamination et de caractériser le contexte dans lequel elle s'est produite afin de pouvoir agir à l'amont en vue de la limiter, voire de la supprimer. Mais l'état actuel des informations disponibles sur les pratiques agricoles et l'utilisation des produits phytosanitaires aux échelles régionales ou infrarégionales, rend difficile la recherche des sources de contamination.

Données relatives aux dioxines et PCB

Le terme « dioxines » regroupe une famille de molécules comportant des milliers de composés organiques structuralement voisins, chaque famille comportant des halogènes (chlore et/ou brome) dont la position et le nombre varient (figure 52.5). On peut citer les « dioxines » (poly[chloro- ou bromo-]dibenzo-p-dioxines), les furanes (poly[chloro- ou bromo-]dibenzofuranes), les PCB et PBB (poly[chloro- ou bromo-]biphényles) qui sont les plus connues, mais il en existe de nombreuses autres. Ces molécules sont toutes en principe formées lors de processus de combustion, y compris naturels. Seuls les PCB, les polychloroterphényles (PCT) et les analogues bromés des PCB en particulier les polybromodiphényléthers (PBDE) ont fait l'objet d'applications industrielles et de productions parfois massives (Bard, 1993). On regroupe ces familles sous l'appellation générique d'hydrocarbures aromatiques polycycliques halogénés (HAPH).

La 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD), aussi appelée dioxine ou « dioxine de Seveso » est le congénère de référence, en premier lieu car c'est le plus toxique et ensuite parce que c'est ce composé qui est le mieux documenté dans la littérature.

Bon nombre de ces composés, en particulier la TCDD, si ce n'est la totalité, sont formés lors des processus de combustion. De ce fait, indépendamment de leur production anthropogénique, il y a un certain niveau naturel d'exposition. On a ainsi trouvé des dioxines dans des argiles datant de l'ère tertiaire (Green et coll., 2004). Les immissions de dioxines dans l'environnement ont considérablement décru depuis quelques années, en raison de réglementations de plus en plus strictes sur les émissions de sources industrielles (figure 52.6), des incinérateurs d'ordures ménagères notamment.

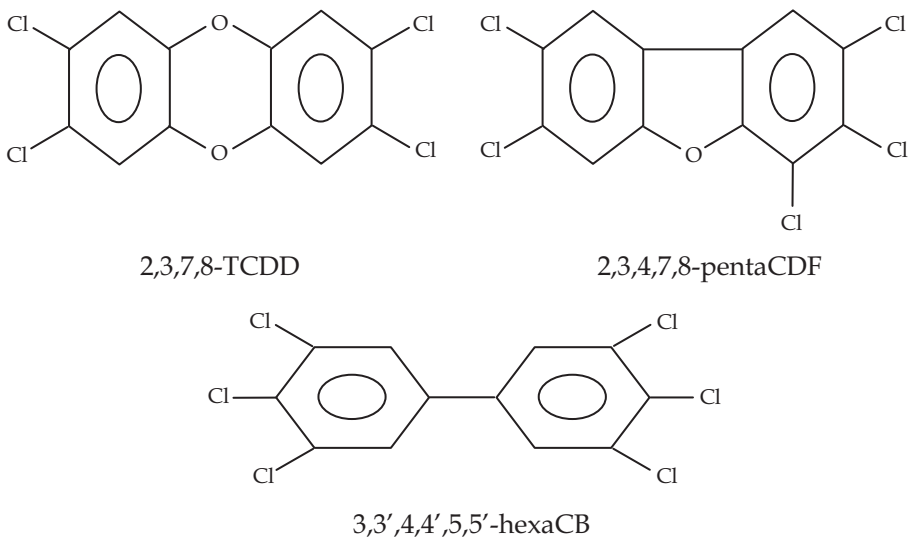


Figure 52.5 : Schéma des isomères de PCDD (2,3,7,8-TCDD ou « dioxine de Seveso »), de PCDF et de PCB les plus toxiques

PCDD : polychlorodibenzo-p-dioxines ; PCDF : polychlorodibenzofuranes

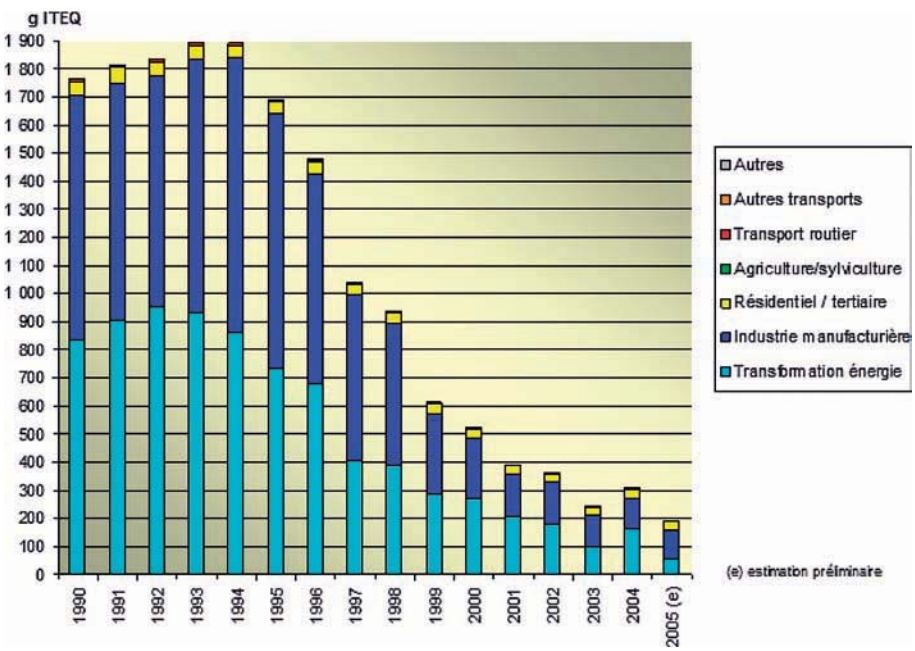


Figure 52.6 : Données d'émission des dioxines et furanes dans l'air en France métropolitaine (Source Citepa : www.citepa.org)

On retrouve ces composés toujours associés dans n'importe quelle matrice, environnementale ou biologique. Sauf rares exceptions, les données toxicologiques et épidémiologiques disponibles portent sur quelques composés des trois familles PCDD, PCDF et PCB, dont il est admis qu'elles comportent les congénères les plus toxiques. Il s'agit en pratique de 17 congénères de polychlorodibenzo-p-dioxines (PCDD) et polychlorodibenzofuranes (PCDF) et de 12 PCB dits « *dioxin-like* » (DL-PCB), choisis sur la base d'un ensemble de critères (tableau 52.V) par des comités d'experts internationaux rassemblés par exemple à l'initiative de l'OMS.

On estime pour chacun des congénères pris en compte un cœfficient de toxicité (*Toxicity Equivalence Factor* ou TEF) qui représente une fraction de la toxicité de la molécule de référence, la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine à laquelle est attribuée la valeur 1 :

$$\text{TEF} = \text{toxicité congénère} / \text{toxicité TCDD}$$

Les TEF sont ensuite intégrés dans un indice global de toxicité, le *Toxic Equivalent Quantity* (TEQ), d'un milieu quelconque (purement environnemental, comme l'air ou le sol, ou bien biologique, par exemple le sang, les graisses…) contaminé par les HAPH, selon la formule suivante :

$$\text{TEQ (Équivalent Toxique)} = \sum_i \text{TEF}_i * C_i$$

où TEF_i et C_i sont respectivement le TEF et la concentration du congénère *i* contenu dans le mélange (Van den Berg, 1998).

Cette approche suppose une additivité des effets, qui n'est pas toujours vérifiée (Vidy et Bard 2003 ; Van den Berg, 2006).

Tableau 52.V : Critères d'inclusion des molécules dans l'approche TEF (*Toxicity Equivalent Factor*) (Van den Berg, 1998)

Structure chimique proche des PCDD/F
Liaison au récepteur d'aryl d'hydrocarbone (Ah)
Induction, via cette liaison à Ah, de réponses biochimiques et toxiques similaires aux PCDD/F
Propriétés de persistance et de bioaccumulation

L'estimation des TEF est le résultat d'une discussion des données disponibles, en général issues d'expérimentations *in vivo* ou *in vitro*. Le résultat est un outil commode d'estimation de la toxicité, mais qui ne saurait être considéré comme parfaitement fondé sur le plan scientifique (Vidy et Bard, 2003 ; Starr, 1999). En particulier, l'usage de TEFs élaborés essentiellement sur la base de données aiguës ou *in vitro* pour classer le risque de cancer repose sur des bases scientifiques incertaines, quoique certains travaux récents montrent expérimentalement une adéquation de cette approche *in vivo* (Walker et

coll., 2005). Quoi qu'il en soit, la pratique actuelle est d'utiliser les TEF produits sous l'égide de l'OMS (tableau 52.VI) et de calculer sur cette base le TEQ_{WHO} qui inclut les DL-PCB.

Tableau 52.VI : Valeurs des facteurs d'équivalence de toxicité (TEF) proposées par l'OMS en 1998 et 2005 (d'après Van den Berg, 1998 et 2006). La numérotation des PCB est celle de l'IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*)

Congénère	TEF		Congénère	TEF	
	1998	2005		1998	2005
Dibenzo-*p*-dioxines			**Non-ortho PCBs**		
2,3,7,8-TCDD	1	1	PCB 77	0,0001	0,0001
1,2,3,7,8-PnCDD	1	1	PCB 81	0,0001	0,0003
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,1	0,1	PCB 126	0,1	0,1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0,1	0,1	PCB 169	0,01	0,03
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0,1	0,1			
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0,01	0,01	**Mono-ortho PCBs**		
OCDD	0,0001	0,0003	PCB 105	0,0001	0,00003
			PCB 114	0,0005	0,00003
Dibenzofuranes			PCB 118	0,0001	0,00003
2,3,7,8-TCDF	0,1	0,1	PCB 123	0,0001	0,00003
1,2,3,7,8-PeCDF	0,05	0,03	PCB 156	0,0005	0,00003
2,3,4,7,8-PeCDF	0,5	0,3	PCB 157	0,0005	0,00003
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0,1	0,1	PCB 167	0,00001	0,00003
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1	PCB 189	0,0001	0,00003
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,1	0,1			
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1			
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0,01	0,01			
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0,01	0,01			
OCDF	0,0001	0,0003			

Les changements apportés aux valeurs des TEFs par les experts de l'OMS (Van den Berg, 2006) devraient avoir pour effet de minorer les expositions exprimées en TEQ. D'après les auteurs et en fonction des matrices, cette diminution s'échelonnerait entre 10 et près de 50 %.

La pression de vapeur des HAPH est très faible, ils sont très peu solubles dans l'eau mais sont en revanche lipophiles (Inserm, 2000). Par ailleurs, ces composés sont très stables et résistants à la dégradation abiotique comme biotique, ils sont donc très persistants dans l'environnement. Ils s'adsorbent fortement sur les particules à contenu organique. Ces caractéristiques physico-chimiques des HAPH expliquent les voies d'exposition des populations

humaines à ces composés et leur ampleur relative : pour la population générale, l'ingestion d'aliments représente 90 à 98 % de l'exposition, les autres voies possibles étant l'inhalation (probablement plus sous forme particulaire que gazeuse) et le transfert transcutané. Au total, la médiane des expositions aux dioxines (PCDD/F en TEQ_{WHO}) par voie alimentaire se situe en 2005 en deçà de 0,5 pg/kg de poids corporel et par jour, le 95e percentile d'exposition se situant approximativement à 2 fois la médiane (Afssa, 2005). Si l'on prend en compte les seules PCDD/F, l'exposition a décru de 60 % depuis 1999, en cohérence avec la diminution des émissions (figure 52.6). Si l'on inclut dans ces niveaux d'expositions les PCB dits « *dioxin-like* », ce qui reste discutable en matière de risque cancérogène, les expositions moyennes sont de 1,8 pg/kg de poids corporel et par jour et le 95e percentile d'exposition s'élève à 3,9 pg/kg de poids corporel et par jour.

L'étude Inca1 ne permet pas d'évaluer les expositions actuelles des enfants de moins de 3 ans. Le tableau 52.VII montre les estimations d'exposition par tranches d'âge. La surexposition relative des enfants s'explique par une consommation alimentaire plus importante sur la base du poids corporel.

Tableau 52.VII : Estimation de l'exposition journalière aux PCDD/F, avec et sans contribution des PCB « *dioxin-like* » (PCB-DL), pour les adultes et les enfants (d'après Afssa, 2005)

Population	Exposition totale en pg TEQ_{OMS98}/kg de poids corporel par jour				
	Moyenne	Médiane	Écart-type	Percentile 95	% contribution
Adultes	1,8	1,5	1,1	3,9	
PCDD/F	0,5	0,5	0,3	1,1	30,6
PCB-DL	1,2	1,0	0,8	2,8	69,4
Enfants	2,8	2,4	1,6	6,0	
PCDD/F	0,9	0,8	0,4	1,8	31,8
PCB-DL	1,9	1,6	1,1	4,2	68,2

Dans son évaluation précédente en 2000 (Afssa, 2000), l'Afssa a estimé, les expositions des enfants de moins de 19 mois, sur la base de l'enquête alimentaire Alliance7 citée plus haut (Boggio et coll., 1999). Les résultats sont présentés au tableau 52.VIII. Ils indiquent en premier lieu que les enfants allaités sont particulièrement exposés par comparaison notamment avec les nourrissons alimentés par laits « infantiles ». Les auteurs du rapport soulignent que cette surexposition importante représente 4 % de la dose reçue sur la vie entière ; or les effets toxiques de la dioxine résultent d'une exposition chronique. Le rapport indique d'autre part que l'effet bénéfique de l'allaitement doit être mis en regard de la surexposition. Enfin, il est très

vraisemblable que les valeurs actuelles d'exposition pour les moins de 19 mois soient en décroissance, à proportion de ce qui est observé pour les autres tranches d'âge.

Tableau 52.VIII : Estimation pour l'année 2000 de l'exposition quotidienne moyenne aux PCDD/Fs (pg TEQ_{OMS98}) des enfants de moins de 19 mois allaités et nourris par laits maternisés (d'après Afssa, 2000)

Exposition quotidienne moyenne aux PCDD/Fs (pg TEQ_{OMS98}/kg de poids corporel par jour)		
Population	Allaités (n)	Nourris au lait maternisé (n)
1 à 3 mois	83,24 (67)	2,11 (67)
7 mois	27,53 (61)	1,60 (61)
13-18 mois	3,16 (78)	2,50 (78)

Les populations vivant à proximité d'un site industriel émetteur de dioxines pourraient présenter une certaine surimprégnation à ces composés, mais les données disponibles ne sont pas convergentes (Comité de la prévention et de la précaution, 2004). Il faut en tout état de cause que certaines conditions soient réunies pour qu'une telle surimprégnation soit observable : les émissions doivent avoir été suffisamment importantes, les personnes exposées doivent se nourrir de façon importante à partir de leurs élevages ou productions végétales alimentaires exposés, et ces sujets doivent avoir résidé suffisamment longtemps dans la zone contaminée.

Enfin, de nombreux transformateurs électriques contenant des PCB n'ont pas été détruits. Ces PCB peuvent être contaminés par les PCDF. L'affaire du « poulet belge » en 1998 montre que ces PCB contaminés par les PCDF peuvent se retrouver dans la chaîne alimentaire (Bernard et coll., 2002), quoique les conséquences sur la santé des consommateurs de ces poulets ne soient pas évidentes (Inserm, 2000 ; Bernard et Fierens, 2002).

Bibliographie

ADEME, FÉDÉRATION ATMO. Atlas de la surveillance de la qualité de l'air en France au 30 septembre 2002. Ademe, Paris, 2002, 78p

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS (AFSSA). Dioxines : données de contamination et d'exposition de la population française. Maisons-Alfort, Afssa, 2000 : 45 http://www.afssa.fr/ftp/afssa/basedoc/Dioxines2bis.pdf

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS (AFSSA). Dioxines, furanes et PCB de type dioxine : évaluation de l'exposition de la population française. Maisons-Alfort, Afssa, 2005 : 57

ANDERSEN I, BERGE SR, RESMANN F. Speciation of airborne dust from a nickel refinery roasting operation. *Analyst* 1998, **123** : 687-689

ANDREW CC, PELLIZZARI ED, WHITMORE RW, QUACKENBOSS JJ, ADGATE J, SEFTON K. Distributions, associations, and partial aggregate exposure of pesticides and polynuclear aromatic hydrocarbons in the Minnesota Children's Pesticide Exposure Study (MNCPES). *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2003, **13** : 100-111

AUBERTOT JN, BARBIER JM, CARPENTIER A, GRIL JJ, GUICHARD L, et coll. Pesticides, agriculture et environnement. Réduire l'utilisation des pesticides et limiter leurs impacts environnementaux. Rapport d'Expertise scientifique collective, INRA et Cemagref (France), 2005

BAARS A, THEELEN R, JANSSEN P, HESSE J, VAN APELDOORN M, et coll. Re-evaluation of human toxicological maximum permissible levels. NL, RIVM (NL National Institute of Public Healt hand the Environment), Bilthoven, 2001

BALLOY G, HERAULT S, ISRAEL R, ROBIN A, SAOUT C, TRACOL R. Les pesticides dans l'eau potable 2001-2003. Ministère de la santé et des solidarités, juillet 2005, 75p

BARD D. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques chlorés présents dans l'environnement. I - Les sources. *Pollution Atmosphérique* 1993, **137** : 101-113

BECKER K, KAUS S, KRAUSE C, LEPOM P, SCHULZ C, et coll. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2002, **205** : 297-308

BECKER K, SCHULZ C, KAUS S, SEIWERT M, SEIFERT B. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2003, **206** : 15-24

BECKER K, SEIWERT M, ANGERER J, KOLOSSA-GEHRING M, HOPPE HW, et coll. GerES IV pilot study: assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Int J Hyg Environ Health* 2006, **209** : 221-233

BEDOS C, CELLIER P, CALVET R, BARRIUSO E. Occurrence of pesticides in the atmosphere. *Agronomie* 2002, **22** : 35-49

BERNARD A, FIERENS S. The Belgian PCB/dioxin incident: analysis of the food chain contamination and health risk evaluation. *Environ Res* 2002, **88** : 1-18

BESSO A, NYBER FG, PERSHAGEN G. Air pollution and lung cancer mortality in the vicinity of a nonferrous metal smelter in Sweden. *Int J Cancer* 2003, **107** : 448-452

BIGGERI A, PASETTO R, BELLI S, BRUNO C, DI MARIA G, et coll. Mortality from chronic obstructive pulmonary disease and pleural mesothelioma in an area contaminated by natural fiber (fluoro-edenite). *Scand J Work Environ Health* 2004, **30** : 249-252

BOGGIO V, GROSSIORD A, GUYON S, FUCHS F, FANTINO M. Food consumption of infants and young children in France in 1997. *Arch Pediatr* 1999, **6** : 740-747

BOUVIER G. Évaluation de l'exposition aux biocides de la population dans l'environnement : cas particulier des insecticides organophophorés. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université René Descartes, Paris 5, 2005

BOUVIER G, SETA N, VIGOUROUX-VILLARD A, BLANCHARD O, MOMAS I. Insecticide urinary metabolites in nonoccupationally exposed populations. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2005, **8** : 485-512

BOUVIER G, BLANCHARD O, MOMAS I, SETA N. Environmental and biological monitoring of exposure to organophosphorus pesticides: Application to occupationally and non-occupationally exposed adult populations. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006, **16** : 417-426

BRADMAN A, WHYATT RM. Characterizing exposures to nonpersistent pesticides during pregnancy and early childhood in the National Children's Study: a review of monitoring and measurement methodologies. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 1092-1099

BRIAND O. Influence des facteurs environnementaux et des pratiques agricoles sur les variations spatio-temporelles des niveaux de contamination de l'atmosphère par les pesticides. Thèse Rennes 1, 2003 : 297p

BRÜSKE-HOHLFELD I, ROSARIO AS, WÖLKE G, HEINRICH J, KREUZER M, et coll. Lung cancer risk among former uranium miners of the WISMUT Company in Germany. *Health Phys* 2006, **90** : 208-216

CARDILE V, RENIS M, SCIFO C, LOMBARDO L, GULINO R, et coll. Behaviour of the new asbestos amphibole fluor-edenite in different lung cell systems. *Int J Biochem Cell Biol* 2004, **36** : 849-860

CDC. Third national Report on Human Exposures to Environmental Chemicals. www.cdc.gov/exposurereport/ 2005

CEC. Towards a Thematic Strategy for Soil Protection. Communication from the Commission to the Council, the European Parliament, the Economic and Social Committee and the Committee of the Regions (2002)

CHEN W, YANG J, CHEN J, BRUCH J. Exposures to silica mixed dust and cohort mortality study in tin mines: exposure-response analysis and risk assessment of lung cancer. *Am J Ind Med* 2006, **49** : 67-76

CNRS-CNERNA. Apports nutritionnels recommandés. Lavoisier, Paris, 2001

COIGNARD F, LORENTE C. Exposition aérienne aux pesticides des populations à proximité de zones agricoles, Bilan et perspectives du programme régional inter-Cire. InVs, Saint-Maurice, 2006

COMITÉ DE LA PRÉVENTION ET DE LA PRÉCAUTION. Les incinérateurs d'ordures ménagères : quels risques ? Quelles politiques ? Paris, Ministère de l'Écologie et du Développement Durable, 2004 : 54

DE SNOO GR, SCHEIDDEGGER NMI, DE JONG FMW. Vertebrate wildlife incidents with pesticides: a European survey. *Pesticide Science* 1999, **55** : 47-54

DDASS DE HAUTE-CORSE. Mesures de la teneur de l'air en fibres d'amiante d'origine environnementale dans un échantillon de communes du département de la Haute-Corse. Rapport des campagnes 2001, 2002 et 2003. 2004

DONDON MG, DE VATHAIRE F, QUÉNEL P, FRÉRY N. Cancer mortality during the 1968-1994 period in a mining area in France. *Eur J Cancer Prev* 2005, **14** : 297-301

DUBUS IG, HOLLIS JM, BROWN CD. Pesticides in rainfall in Europe. *Environmental Polllution* 2000, **110** : 331-344

DUNNICK JK, ELWELL MR, RADOVSKY AE, BENSON JM, HAHN FF, et coll. Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res* 1995, **55** : 5251-5216

DUYZER JH. Atmospheric deposition of pesticides, PAHs and PCBs in the Netherlands. R2003/255, TNO Environment, Energy and Process Innovation. 2003

EGEGHY PP, QUACKENBOSS JJ, CATLIN S, RYAN PB. Determinants of temporal variability in NHEXAS-Maryland environmental concentrations, exposures, and biomarkers. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2005, **15** : 388-397

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY-SCIENTIFIC PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to arsenic as undesirable substance in animal feed. Question N° EFSA-Q-2003-031. *EFSA Journal* 2005, **180** : 1-35

FENSKE RA, LU C, CURL CL, SHIRAI JH, KISSEL JC. Biologic monitoring to characterize organophosphorus pesticide exposure among children and workers: an analysis of recent studies in Washington State. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 1651-1657

GREEN NJ, HASSANIN A, JOHNSTON AE, JONES KC. Observations on historical, contemporary, and natural PCDD/Fs. *Environ Sci Technol* 2004, **38** : 715-723

HABER LT, ERDREICHT L, DIAMOND GL, MAIER AM, RATNEY R, et coll. Hazard identification and dose response of inhaled nickel-soluble salts. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000, **31** : 210-230

IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). Chromium, Nickel and Welding. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France, IARC, 1997 : 49

INSERM. Dioxines dans l'environnement : quels risques pour la santé ? Collection Expertise collective, Éditions Inserm, Paris, 2000

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE (INVS). Exposition chronique à l'arsenic hydrique et risques pour la santé. Bilan des données épidémiologiques, 2002

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE (INVS). Évaluation quantitative des risques sanitaires en Auvergne. Saint Maurice, InVS, 2003 : 108p

INSTITUT FRANÇAIS DE L'ENVIRONNEMENT (IFEN). Les pesticides dans les eaux– Collecte et traitement des données. Études et Travaux n°19, Institut Français de l'Environnement, Orléans, 1998

INSTITUT FRANÇAIS DE L'ENVIRONNEMENT (IFEN). Les pesticides dans les eaux. Sixième bilan annuel. Données 2002. Études et Travaux n°42. Institut Français de l'Environnement, Orléans, 2004

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 1993, **58** : 41-117

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY (IPCS). Arsenic and arsenic compounds (second edition). Environmental Health Criteria. Geneva, World Health Organization, 2001 : 521

JOURNAL OFFICIEL. JO n° 5 du 6 janvier 2006. Loi d'orientation agricole. JO 2006 : 229

KARJALAINEN S, KERTTULA R, PUKKALA E. Cancer risk among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 1992, **63** : 547-551

KREUZER M, GROSCHE B, BRACHNER A, MARTIGNONI K, SCHNELZER M, et coll. The German uranium miners cohort study: feasibility and first results. *Radiat Res* 1999, **152** (suppl 6) : S56-S58

KREUZER M, POHLABELN H, AHRENS W, KREIENBROCK L, BRÜSKE-HOHLFELD I, et coll. Occupational risk factors for lung cancer among young men. *Scand J Work Environ Health* 1999, **25** : 422-429

KREUZER M, BRACHNER A, MARTIGNONI K, WICHMANN HE, GROSCHE B. Characteristics of the German uranium miners cohort study. *Health Phys* 2002, **83** : 26-34

LEBLANC JC, MALMAURET L, GUÉRIN T, BORDET F, BOURSIER B, VERGER P. Estimation of the dietary intake of pesticide residues, lead, cadmium, arsenic and radionuclides in France. *Food Addit Contam* 2000, **17** : 925-932

LEBLANC JC, GUERIN T, NOEL L, CALAMASSI-TRAN G, VOLATIER JL, VERGER P. Dietary exposure estimates of 18 elements from the 1st French Total Diet Study. *Food Addit Contam* 2005, **22** : 624-641

LECOMTE J, AUBURTIN G. Residential exposure assessment to households pesticides based on usage analysis. Conférence internationale d'épidémiologie et d'exposition environnementale, Paris, 2006

LECOMTE J, MOREAU J, AUBURTIN G. Health/environmental risks perception and attitude towards households pesticides products. Conférence internationale d'épidémiologie et d'exposition environnementale, Paris, 2006

LEE S, MCLAUGHLIN R, HARNLY M, GUNIER R, KREUTZER R. Community Exposures to Airborne Agricultural Pesticides in California: Ranking of Inhalation Risks. *Environ Health Perspect* 2002, **110** : 1175-1184

MILLET M, WORTHAM H, SANUSI A, MIRABEL P. Atmospheric Contamination by Pesticides: Determination in the Liquid, Gazeous and Particulate Phases. *Environmental Science and Pollution Research* 1997, **4** : 172-180

MORGAN MK, SHELDON LS, CROGHAN CW, JONES PA, ROBERTSON GL, et coll. Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2005, **15** : 297-309

NESTLE FO, SPEIDEL H, SPEIDEL MO. Metallurgy: high nickel release from 1- and 2-euro coins. *Nature* 2002, **419** : 132

PROCTOR DM, OTANI JM, FINLEY BL, PAUSTENBACH DJ, BLAND JA, et coll. Is hexavalent chromium carcinogenic via ingestion? A weight-of-evidence review. *J Toxicol Environ Health A* 2002, **65** : 701-746

ROBERTSON GL, LEBOWITZ MD, O'ROURKE MK, GORDON S, MOSCHANDREAS D. The National Human Exposure Assessment Survey (NHEXAS) study in Arizona-introduction and preliminary results. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1999, **9** : 427-434

ROUSSEAU P, CLÉMENT M, SEUX R, BRIAND O. Dix ans de mesure des niveaux de contamination de l'atmosphère par les pesticides en France. XXXIVe Congrès du Groupe Français des Pesticides (GFP), 2004

SCHEYER A, GRAEFF C, MORVILLE S, MIRABEL P, MILLET M. Analysis of some organochlorine pesticides in an urban atmopshere (Strasbourg, east of France). *Chemosphere* 2005, **58** : 1517-1524

SEQ-EAU. Système d'évaluation de la qualité des cours d'eau : SEQ EAU, principes généraux. Études des Agences de l'Eau n°64, 2000

STARR TB. Significant issues raised by meta-analyses of cancer mortality and dioxin exposure. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 1443-1447

STARR TB, GREENLEE WF, NEAL RA, POLAND A, SUTTER TR. The trouble with TEFs. *Environ Health Perspect* 1999, **107** : A492-A493

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US-EPA). 1996 modeled ambient concentration for nickel compounds. Environmental Protection Agency, Washington, DC, US, 2003

VAN DEN BERG M, BIRNBAUM L, BOSVELD ATC, BRUNSTROM B, COOK P, et coll. Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for Humans and Wildlife. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 775-792

VAN DEN BERG M, BIRNBAUM LS, DENISON M, DE VITO M, FARLAND W, et coll. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci* 2006, **93** : 223-241

VIDY A, BARD D. Influence de la valeur des Facteurs d'Equivalence de Toxicité (TEF) sur les estimations d'exposition de la population générale et impact décisionnel. *Environnement risques & santé* 2003, **3** : 159-167

VINCENT JB. Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc* 2004, **63** : 41-47

VINCENT, R, GRZEBYK M, SAVARY B. Occupational exposure to beryllium in France. Recherche sur le Béryllium, Montréal, Canada, IRSST, 2005

WALKER NJ, CROCKETT PW, NYSKA A, BRIX AE, JOKINEN MP, et coll. Dose-additive carcinogenicity of a defined mixture of "dioxin-like compounds". *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 43-48

WILLIS HH, FLORIG HK. Potential exposures and risks from beryllium-containing products. *Risk Anal* 2002, **22** : 1019-1033

53

Modalités d'évaluation en milieu professionnel

Ce chapitre présente trois sources de données d'exposition aux agents chimiques et particulaires dans l'environnement professionnel : l'enquête Sumer et ses deux campagnes en 1993-1994 et 2002-2003 ; l'évaluation de l'exposition par la construction de matrices emplois-expositions (méthodologie Matgéné) ; la base Colchic rassemblant les mesures effectuées en milieu professionnel.

Méthodologie Sumer (Surveillance médicale des risques)

L'enquête Sumer est une enquête transversale généraliste lancée et gérée conjointement par la Direction des relations du travail (Inspection médicale du travail) et la Dares. L'objectif est d'avoir un état des lieux des expositions des salariés aux principaux risques professionnels (organisationnels, physiques, biologiques et chimiques) en France. Elle a été préparée avec le soutien d'un comité de pilotage regroupant des spécialistes de toutes disciplines et institutions.

Deux campagnes se sont déroulées, l'une en 1994-1995 s'appuyant sur 1 205 médecins du travail et ciblant pour les agents cancérogènes les nuisances classées dans le groupe 1 par le Circ (48 190 questionnaires validés) ; l'autre en 2002-2003 avec la participation de 1 792 médecins et un champ de nuisances cancérogènes élargi aux agents cancérogènes des groupes 1 et 2A du Circ, ou catégories 1 et 2 de l'Union européenne (56 314 salariés recrutés, 49 984 réponses). Le champ des salariés visés en 1994-1995 a concerné ceux relevant du régime général ou du régime agricole de la Sécurité sociale ; en 2002-2003 le champ a été élargi aux hôpitaux publics, à EDF-GDF, La Poste, la SNCF et Air France. Les travailleurs non couverts par les enquêtes Sumer sont notamment ceux relevant des fonctions publiques d'État ou territoriale, des mines, de la pêche, France Télécom, une partie des transports (régies urbaines, transport par eau), et les travailleurs indépendants. Sumer 2002-2003 couvrait un champ de 17,5 millions de salariés (sur les 21,7 millions de salariés au niveau national). Les salariés ont été tirés au sort

par les médecins du travail. Pour chaque item du questionnaire posé lors de la visite médicale périodique, le médecin du travail a complété le cas échéant l'interrogatoire par une étude sur le lieu de travail pour confirmer ou non l'existence des nuisances identifiées. La durée d'exposition lors de la dernière semaine travaillée a été évaluée pour chaque nuisance (4 intervalles : 0 à 2 heures, 2 heures à 10 heures, 10 heures à 20 heures, plus de 20 heures), de même que l'existence de protection collective (aucune aspiration à la source, vase clos, ventilation générale, autres), l'intensité (en tenant compte de la protection collective) estimée (ou très rarement mesurée) en quatre niveaux et enfin l'existence de protection(s) individuelle(s) mise(s) à disposition (cutanée, respiratoire, oculaire). Un guide d'aide au repérage des produits chimiques avait été mis à disposition de chaque médecin.

Dans la perspective d'une comparaison de l'évolution des données d'exposition entre 1994 et 2003, il convient de travailler à « champ constant » qui en l'occurrence est de 15,5 millions de salariés. Les estimations de fréquence d'exposition ont été effectuées par pondération à l'aide d'un calage sur marges (macro Calmar), les critères employés étant le sexe, la tranche d'âge, la catégorie socio-professionnelle, le secteur d'activité et la taille de l'établissement ; et les distributions de référence étant issues des déclarations annuelles de données sociales (DADS), de l'enquête Emploi et de sources spécifiques pour les grandes entreprises intégrées au champ 2003 et la Mutualité sociale agricole.

Certaines difficultés de l'enquête Sumer ou de la prudence qu'il convient d'avoir dans l'interprétation de certains résultats ont été soulignées par leurs réalisateurs :

- le caractère généraliste de l'enquête a amené à sélectionner les produits chimiques évalués, avec la contrainte de ne pas dépasser 80 items. En conséquence, certains d'entre eux sont repérés de façon précise, comme par exemple la silice ou le trichloréthylène, d'autres ne le sont que dans le cadre d'une famille comme les amines aromatiques, voire dans des regroupements génériques comme les cytostatiques ;
- pour certaines nuisances, les données ne permettent pas d'aborder avec finesse le dérivé cancérogène précis (cas du chrome hexavalent, par exemple ; des amines aromatiques désignées sans distinction en fonction de la molécule considérée), ou ne sont pas disponibles car non explicitement visées dans le questionnaire (cas du benzo(a)pyrène par exemple) ;
- un nombre trop faible de salariés interrogés n'a pas permis d'apporter de résultats pertinents pour certaines nuisances cancérogènes certaines (cas de l'arsenic ou de l'oxyde d'éthylène par exemple).

Une autre difficulté importante est la période de référence de l'exposition. Il a été choisi de demander aux médecins du travail de se référer à la dernière semaine travaillée et au travail réellement exercé. Cette référence à une période courte plutôt qu'au travail habituel a l'avantage de mieux cerner les expositions réelles au poste de travail y compris celles correspondant à

l'entretien ou à la maintenance du poste de travail. Cette période de référence courte n'a pas ou peu d'effet sur les expositions habituelles par exemple l'exposition aux poussières de bois chez un menuisier, en revanche elle tend à minimiser le nombre de salariés exposés dans l'année à tout produit quand l'utilisation de celui-ci est plus ponctuelle. L'exemple de l'amiante est à cet égard exemplaire, le nombre de salariés exposés lors de la dernière semaine est très inférieur au nombre de salariés exposés si l'on avait pris comme période de référence l'année entière.

Le recueil des expositions a gagné en qualité entre 1994 et 2002 : la présentation du questionnaire est plus structurée ; les médecins du travail enquêteurs ont une meilleure capacité d'expertise, en particulier pour les expositions courtes ; enfin, ils repèrent mieux les multi-expositions, en prenant en compte l'environnement du poste de travail. Mais la comparaison 1994-2002 devient de ce fait difficile.

Méthodologie Matgéné

L'évaluation rétrospective des expositions professionnelles en population générale peut difficilement être obtenue à partir de mesures directes. Par ailleurs, une campagne de mesures ne permet pas d'estimer les expositions passées, et présente donc peu d'intérêt pour des substances induisant des pathologies dont le temps de latence est long, comme dans le cas de l'amiante et du mésothéliome.

L'une des méthodes les plus couramment utilisées pour l'évaluation rétrospective des expositions en population générale repose sur la construction de matrice emplois-expositions.

Une matrice emplois-expositions est un tableau dont les lignes recensent les intitulés d'emplois (croisement d'une profession avec un secteur d'activité), et les colonnes, les nuisances d'intérêt. Chaque intersection de ligne et de colonne renferme des indices d'exposition (probabilité, fréquence, intensité d'exposition). Une estimation de la prévalence des expositions en population générale peut être obtenue en croisant une matrice emplois-expositions avec un échantillon d'histoires professionnelles individuelles représentatif de la population française.

Le programme Matgéné, coordonné par le Département santé travail de l'Institut de veille sanitaire (InVS), a pour objectif principal de construire une matrice emplois-expositions « multi-nuisances », spécifiquement adaptée à la population générale française. Ce travail est mené en collaboration avec des équipes de recherche de l'Inserm, les Instituts interuniversitaires de médecine du travail ainsi que l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS).

Les premières matrices emplois-expositions réalisées par les équipes de l'InVS depuis quelques années concernent les poussières de farine, les poussières de

céréales, les poussières de cuir et les poussières de ciment. Des matrices sur les solvants, et en particulier les solvants pétroliers, ainsi que les fibres minérales artificielles, les poussières de silice et les poussières de charbon sont en cours de finalisation.

Une matrice amiante historisée existe et avait été élaborée pour les besoins d'études antérieures. Bien que comprenant un nombre important de combinaisons profession/secteur d'activité, elle n'est pas exhaustive et son extension est en cours de réalisation.

Sur la base de la matrice existante, des estimations de la prévalence en population générale des expositions à l'amiante ont été réalisées par croisement avec un échantillon d'histoires professionnelles représentatif de la population française.

L'échantillon utilisé est la concaténation des fichiers de témoins d'une quinzaine d'études cas-témoins. Ces données ont été fournies par de nombreuses équipes de l'Inserm et de l'InVS. Pour chaque sujet de l'échantillon, l'année de naissance ainsi que l'histoire professionnelle complète sont renseignées. L'histoire professionnelle inclut l'ensemble des professions et des secteurs d'activité (respectivement codés avec les nomenclatures internationales CITP[64] et CITI[65]) ainsi que les dates de début et fin de chaque emploi. L'échantillon comporte 7 235 hommes soit environ 260 000 emplois années.

Pour chaque sujet de l'échantillon et chaque emploi occupé, la probabilité d'exposition professionnelle à l'amiante a été reconstituée par croisement de l'histoire professionnelle avec une matrice emplois-expositions construite antérieurement pour les besoins d'autres études et applicable à la population générale.

À partir des probabilités d'exposition, les expositions effectivement survenues ont été simulées. Pour ce faire, 1 000 simulations ont été réalisées, constituant autant de scénarii fictifs.

Pour chacun de ces scénarii, les proportions d'exposés à l'amiante ont été calculées par année et par classe d'âge, puis finalement une proportion moyenne d'exposés par année et par âge (ainsi que les intervalles de confiance à 95 %).

Base de données Colchic

La base de données Colchic (Collecte des données recueillies par les laboratoires de chimie de l'INRS et des Cram) est un système de collecte des mesures d'exposition professionnelle mis en place en 1987 à l'instigation de

64. Classification internationale type des professions
65. Classification internationale type par industrie

la Caisse nationale d'assurance maladie et des travailleurs salariés (Cnamts). Elle rassemble les données provenant des 8 laboratoires inter-régionaux de chimie (LIC) des Caisses régionales d'assurance maladie (Cram) et des laboratoires de l'INRS. Les objectifs initiaux de cette base étaient d'archiver les résultats des analyses effectuées par les LIC, d'harmoniser les méthodes de mesure et de créer une base de données nationale sur les expositions professionnelles. Les données collectées concernent les éléments relatifs aux interventions de ces laboratoires dans un établissement et plus particulièrement les coordonnées administratives de l'établissement (région, branche d'activités, la description des postes de travail où sont effectués les prélèvements, les conditions de réalisation des mesures (volume, durée, méthode, type de prélèvements…), les conditions analytiques et les résultats. Il est important de noter que toutes les techniques de prélèvements répondent à des critères de normalisation ou à des références élaborées par les LIC et l'INRS.

Les interventions des LIC et de l'INRS sont très généralement effectuées à la demande des établissements de prévention du Régime Général, que cela soit les services de prévention des risques professionnels des Cram eux-mêmes, ou des services de médecine du travail, des entreprises ou des CHSCT (Comités d'hygiène, de sécurité, et des conditions de travail), ou enfin dans le cadre d'études spécifiques, menées par l'INRS par exemple. De ce fait, les mesures répondent à des objectifs différents qui peuvent être la vérification de situations d'expositions professionnelles par rapport à la réglementation, la nécessité de documenter des situations où des effets sur la santé ont été mis en évidence, ou bien où une exposition est seulement possible. Les études systématiques de postes de travail représentent un motif relativement peu fréquent de prélèvements. De plus, dans le système informatique d'enregistrements mis en place, les données relatives aux métiers ne pouvaient être saisies. Il ressort de ces éléments, tant sur le plan de l'origine des demandes que leurs motifs, que la base Colchic n'est habituellement pas considérée comme une base représentative des expositions professionnelles en France.

Si initialement, les interrogations de la base émanaient surtout des LIC, soit dans le but de prendre connaissance des méthodes de prélèvements utilisés dans telle ou telle circonstance, ou encore d'avoir une représentation des niveaux observés dans certaines utilisations industrielles, on assiste depuis quelques années à une utilisation plus systématique et plus large des données de la base Colchic. À ce titre, plusieurs exploitations des données concernant des produits particuliers ont été publiées ces dernières années répondant à des interrogations sur l'utilisation et les niveaux rencontrés pour un produit donné. Ce type d'analyses a été effectué pour d'autres produits cancérogènes ou suspectés de l'être (plomb, éthers de glycols, amines aromatiques, béryllium) dans différents cadres (inventaires des expositions, expertise collective). C'est le cas par exemple du formaldéhyde qui a donné lieu à une étude complète suite au classement par le Circ de cette substance en cancérogène de classe I. Portant sur 8 811 prélèvements effectués en milieu de travail, il a

été ainsi possible de produire un panorama complet de l'utilisation de cette substance, en termes de branches d'activités, de professions exposées et de niveaux d'expositions. Le recul de la base de données (1987-2005) a également permis de documenter dans ce cas précis la diminution des niveaux d'expositions au cours du temps dans les différentes branches industrielles.

Plus récemment, est intervenue une modification du système de codification des informations archivées dans Colchic permettant de mieux caractériser les catégories de produits ou de procédés à l'origine de l'exposition avec les métiers, postes de travail et gestes techniques. Cette évolution (base Colchic II) est en effet indispensable à une meilleure caractérisation des expositions. L'exploitation des données en partant des branches industrielles ou des produits a également permis de mettre en place des matrices emplois-expositions sur les solvants (Solvex) ou le bois (Woodex) et plus récemment sur les fibres (Fibrex) accessibles via le site de l'INRS. Enfin, des études plus systématiques sont mises en place dans un but de renforcer la représentativité de la base vis-à-vis de certaines substances d'intérêt.

La base de données Colchic constitue donc en France une source unique de données sur les expositions professionnelles, permettant de disposer de données historiques, répondant à des critères de validité des conditions de prélèvements et d'analyses, et couvrant un large champ de substances ou de branches industrielles. La faible représentativité des données collectées, due aux modes de sollicitations des LIC et de l'INRS constitue certes une limite de l'utilisation de cette base. Les efforts actuellement en cours pour améliorer cette représentativité ne pourront que renforcer dans un proche avenir l'utilisation des données Colchic dans l'évaluation des expositions professionnelles en France.

Autres sources

Une enquête sur l'utilisation de produits cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction a été réalisée en France en 2005 à la demande du ministère du Travail et de l'Emploi. Les résultats ont été mis à disposition par l'INRS fin 2007 sur son site web sous la forme d'une base de données interactive. Il est ainsi possible d'obtenir, pour un agent donné, des informations sur les quantités produites, exportées ou importées, les secteurs d'utilisation et des estimations du nombre de salariés exposés en France[66] (Base CMR INRS 2007).

66. http://www.inrs.fr: base de données Inventaire CMR 2005

54

Données d'exposition en milieu professionnel

Ce chapitre présente les données d'exposition issues des bases professionnelles décrites précédemment et également un état des lieux sur des expositions aux métaux lourds, aux pesticides, aux dioxines et PCB.

Données des bases d'expositions professionnelles françaises

Données Sumer

Le tableau 54.I présente de façon résumée la fréquence d'exposition à certaines nuisances cancérogènes, en indiquant à chaque fois que possible l'évolution de l'effectif estimée entre 1994 et 2002. Quelques données sur l'intensité d'exposition, les secteurs d'activité principaux et les familles professionnelles représentant le plus grand nombre de salariés exposés sont également présentées. Des informations plus complètes peuvent être obtenues dans les différents documents mis à disposition sur le site du ministère chargé du Travail. Pour certaines nuisances, il n'a pas été possible de faire des comparaisons 1994-2002, les questions étant trop différentes. C'est le cas du benzène sauf carburant, des cytostatiques, des essences automobiles, des éthers de glycol dérivés de l'éthylène glycol ou du propylène glycol, des fibres céramiques et autres fibres minérales artificielles, des fongicides du formaldéhyde, des fumées dégagées par les procédés dans la métallurgie et l'électrométallurgie, des gaz d'échappement diesel, des herbicides, des insecticides autres qu'organophosphorés, du perchloroéthylène, des résines formophénoliques, et du trichloréthylène.

Données relatives à l'amiante (Base Colchic, programme Matgéné)

Sur le plan métrologique, les données issues de la base Colchic pour les FMA et l'amiante ont été récemment publiées (Kauffer et Vincent, 2007). Les prélèvements atmosphériques ont été analysés selon deux périodes (1986-1996 et 1997-2004). Ces résultats mettent en évidence une diminution

nette des niveaux d'exposition entre les deux périodes, pour les trois types de fibres considérées (tableau 54.I). À titre d'exemple, le niveau moyen de fibres d'amiante obtenues par prélèvements individuels passe de 2,5 f/ml pour la période 1986-1996 à 0,60 f/ml pour la période 1997-2004, témoignant de la diminution des niveaux d'exposition après l'interdiction en France de l'utilisation d'amiante. Des données plus précises par secteurs d'activités industrielles sont disponibles dans la base de données Fibrex[67].

Il apparaît nettement que la proportion d'hommes ayant au moins une fois été exposés à l'amiante au cours de leur histoire professionnelle a fortement varié au cours du temps.

Les sujets jeunes sont moins souvent exposés en 1999 qu'ils ne l'étaient en 1980 : pour illustration (figure 54.1), dans la classe d'âge 35-39 ans, la proportion varie de 22 % (IC 95 % [19-25]) à 12 % (IC 95 % [7-18]) entre 1980 et 1999.

On observe le phénomène inverse chez les sujets plus âgés : pour la classe d'âge 60-64 ans (figure 54.2), la proportion augmente de 17 % (IC 95 % [15-19]) à 23 % (IC 95 % [22-24]).

Par ailleurs, les hommes nés dans les années 1940 ont été plus fréquemment exposés à l'amiante au cours de leur histoire professionnelle que les hommes nés au début du XX^{e} siècle. En effet, à âge égal, la proportion est environ deux fois plus élevée pour la cohorte 1940 que pour la cohorte 1910 (figure 54.3).

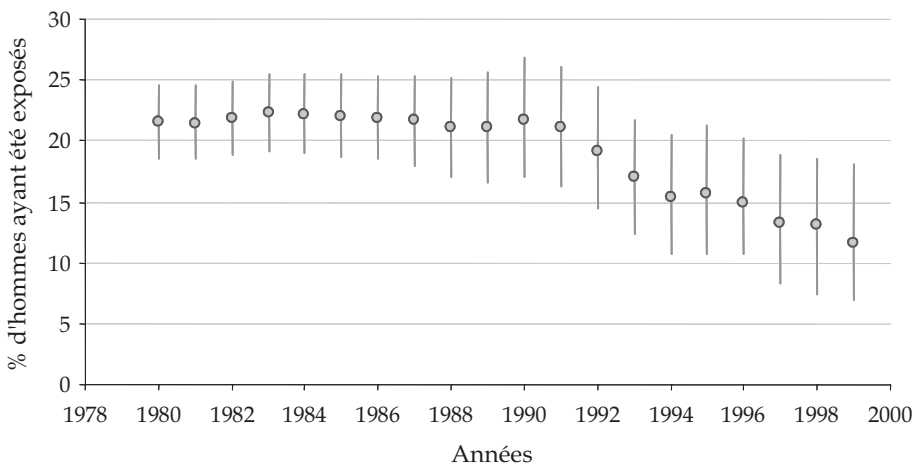


Figure 54.1 : Proportion d'hommes de la classe d'âge 35-39 ans ayant été exposés au moins une fois à l'amiante au cours leur histoire professionnelle, par année, de 1980 à 1999

67. http://www.inrs.fr: base de données Inventaire Fibrex

Cette tendance semble s'atténuer pour la cohorte la plus récente (1950) pour laquelle la proportion est quasi-constante pour les classes d'âges disponibles (35 à 54 ans).

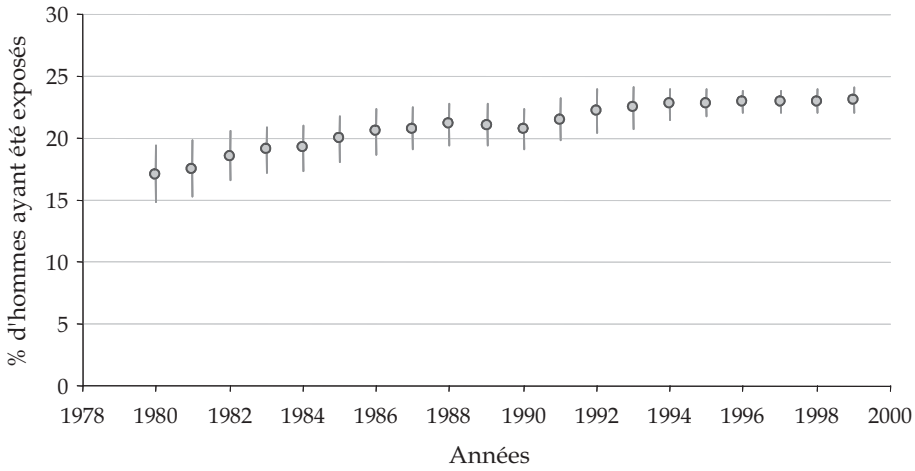


Figure 54.2 : Proportion d'hommes de la classe d'âge 60-64 ans ayant été exposés au moins une fois à l'amiante au cours leur histoire professionnelle, par année, de 1978 à 2000

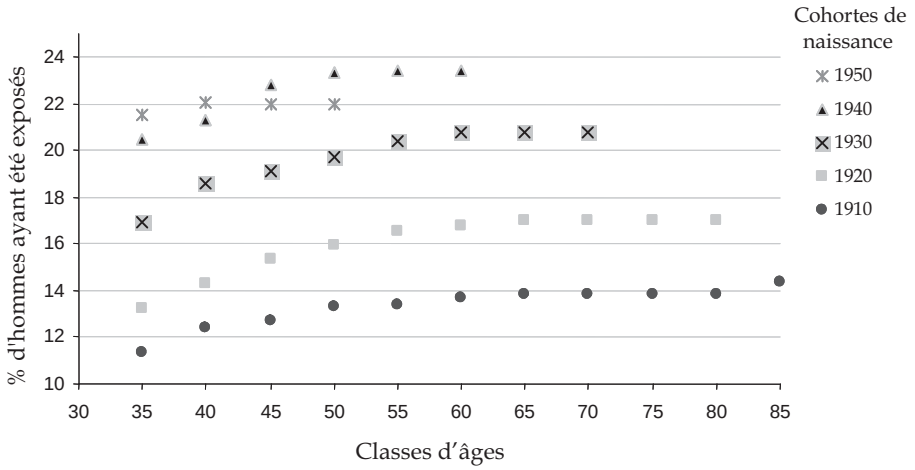


Figure 54.3 : Proportion d'hommes ayant été exposés au moins une fois à l'amiante au cours leur histoire professionnelle, par classe d'âge et cohorte de naissance

Tableau 54.I : Données d'exposition en milieu de travail issues de l'enquête Sumer

Nuisance	% et effectifs exposés					Intensité exposition			Secteurs d'activité principaux exposant le plus grand nombre de salariés [a]	Familles professionnelles principales exposant le plus grand nombre de salariés [a]
	1994		2002			Faible / très faible (%)	Forte / très forte (%)	Non déclarée (%)		
	%	n(×10³)	%	n(×10³) champ 2002	n(×10³) champ 1994					
Amiante	0,8	92	0,6	106,6	95,4	76,1	8,2	15,7	Construction Commerce, réparation automobile et articles domestiques Production et distribution (électricité, gaz et eau)	OQ du bâtiment, second œuvre
Cadmium et dérivés	0,1	10	0,2	27,7	27	71,4	14,2	14,4		
Carbures métalliques frittés	0,1	17	0,2	36,5	35,6	72,4	9,9	17,8	Métallurgie et travail des métaux	
Cobalt et dérivés	0,2	24	0,3	47,6	46,6	74,6	11,8	13,7		
Chrome et dérivés	0,4	52	0,6	108	106,3	72,8	15,8	11,5	Métallurgie et travail des métaux Fabrication de matériel de transport	OQ de la mécanique OQ travaillant sur le formage du métal
Épichlorhydrine	0,1	10	0,1	19,7	19	87,9	6,4	5,7		
Fumées de soudage d'éléments métalliques	3	360	3,4	594,8	578,5	71,7	17,3	11	Construction Commerce, réparations auto et articles domestiques Métallurgie et travail des métaux Immobilier, location et services aux entreprises Fabrication de machines et équipements	OQ travail par formage du métal OQ de la maintenance OQ du bâtiment second œuvre Ouvriers de la réparation automobile ONQ de la mécanique Techniciens, AM maintenance et organisation
Goudrons de houille et dérivés, bitumes et brais de pétrole	0,5	65	0,7	117,1	112,2	65,8	25,2	9,1	Construction	ONQ du gros œuvre du BTP

Huiles entières minérales	4,4	523	3,8	669,1	648	74,9	12,8	12,3	Commerce, réparation automobile et articles domestiques Métallurgie et travail des métaux Construction Fabrication de matériel de transport Fabrication de machines et équipements Immobilier, location et services aux entreprises	Ouvriers de la réparation automobile OQ de la maintenance ONQ de la mécanique Techniciens, AM maintenance et organisation OQ travail par enlèvement de métal OQ de la mécanique OQ travail par formage de métal ONQ travail enlèvement de métal
Insecticides organophosphorés	1,2	139	0,4	76,1	72,5	70,2	6,9	22,9	Agriculture, chasse, sylviculture	Maraîchers, jardiniers, viticulteurs
Nickel et dérivés	0,4	46	0,6	97,7	95,1	73	11,6	15,5	Métallurgie et travail des métaux Fabrication équipements électriques et électroniques	
Silice cristalline	0,8	97	1,5	269	260,5	64,8	24,2	11	Construction Immobilier, location et services aux entreprises Métallurgie et travail des métaux Fabrication d'autres produits minéraux non métal Commerce, réparations automobile et articles domestiques	ONQ du gros œuvre du BTP OQ du gros œuvre du bâtiment OQ du bâtiment second œuvre OQ des industries de process OQ des TP, béton et extraction
Radiations ionisantes, DATR de catégorie A	0,8	94	1	173,3	113,7				Santé et action sociale Production et distribution : électricité, gaz et eau Immobilier, location et services aux entreprises Construction	Techniciens, AM maintenance et organisation Infirmiers, sages-femmes Techniciens, agents de maîtrise industries de process
Radiations ionisantes, DATR de catégorie B	0,4	53	0,6	106,3	64,6				Santé et action sociale Transports et communications	Aides soignants Infirmiers, sages femmes Agents administratifs et commerciaux du tourisme et des transports
Benzène, sauf carburants			0,3	47,4		79,9	7,7	12,4	Industrie chimique	
Cytostatiques			0,4	69,2		88,8	3,7	7,5		Infirmiers, sages-femmes

Essence automobile	2,4	423,2	76,7	9,4	13,9	Commerce, réparations automobile et articles domestiques Construction Immobilier, location et services aux entreprises	Ouvriers de la réparation automobile ONQ de la mécanique Techniciens, AM maintenance et organisation Maraîchers, jardiniers, viticulteurs OQ de la maintenance ONQ du gros œuvre du BTP
Éthers de glycol dérivés de l'éthylène glycol (Q.467)	1,2	213,4	84,5	8,7	6,9	Commerce, réparations automobiles et articles domestiques Immobilier, location et services aux entreprises Santé et action sociale Construction Industrie chimique	Ouvriers de la réparation automobile Agents d'entretien ONQ de la mécanique
Éthers de glycol dérivés du propylène glycol	1,3	220,7	86,1	5,7	8,2	Commerce, réparations automobiles et articles domestiques Immobilier, location et services aux entreprises Construction Industrie chimique Santé et action sociale	Agents d'entretien Ouvriers de la réparation automobile
Fibres céramiques réfractaires	0,6	104	76,8	10,5	12,8	Commerce, réparations automobiles et articles domestiques Métallurgie et travail des métaux	Ouvriers de la réparation automobile
Autres fibres minérales artificielles (Q.418)	2	350,2	77,4	12,1	10,5	Construction Immobilier, location et service aux entreprises Commerce, réparations automobiles et articles domestiques Métallurgie et travail des métaux Fabrication de matériel de transport	OQ du bâtiment second œuvre OQ du gros œuvre du bâtiment Ouvriers de la réparation automobile OQ de la maintenance Techniciens et agents de maîtrise du BTP
Fongicides (Q.459)	0,9	157	72,6	8,3	19,2	Agriculture, chasse, sylviculture Commerce, réparations automobiles et articles domestiques Santé et action sociale	Maraîchers, jardiniers, viticulteurs

Formaldéhyde	0,9	153,6	81,3	6,3	12,4	Santé et action sociale Immobilier, location et services aux entreprises Industrie chimique	Infirmiers, sages-femmes Aides soignants Professions paramédicales
Fumées dégagées par les procédés dans la métallurgie et l'électrométallurgie	0,5	92,9	66,6	23,4	10	Métallurgie et travail des métaux	OQ des industries de process
Gaz d'échappement diesel	4,2	727,5	72,5	13,8	13,8	Commerce, réparations automobiles et articles domestiques Transports et communications Construction Immobilier, location et services aux entreprises	Ouvriers de la réparation automobile Conducteurs de véhicule ONQ de la mécanique OQ de la maintenance Techniciens, AM maintenance et organisation ONQ du gros œuvre du BTP Agriculteurs, éleveurs, sylviculteurs, bûcherons Maraîchers, jardiniers, viticulteurs OQ du gros œuvre du bâtiment OQ des TP, béton et extraction
Herbicides (Q.460)	0,6	107,5	71,3	9,7	19,1	Agriculture, chasse, sylviculture	Maraîchers, jardiniers, viticulteurs
Insecticides autres qu'organophosphorés (Q.462)	0,6	100,2	69,9	7,3	22,8	Agriculture, chasse, sylviculture	Maraîchers, jardiniers, viticulteurs
Perchloréthylène (Q.474)	0,3	47,4	72,1	19,6	8,3		
Résines formophénoliques	0,2	39,4	80,3	12,2	7,5		
Trichloréthylène	0,9	153,6	77,3	10,4	12,3	Commerce, réparations automobiles et articles domestiques Construction Métallurgie et travail des métaux	OQ du bâtiment second œuvre OQ de la maintenance

[a] Les secteurs d'activité et familles professionnelles mentionnés correspondent à ceux comportant le plus grand nombre de salariés exposés (> 10 000), par ordre décroissant. En règle générale, les effectifs et les proportions de salariés exposés ne figurent que si les effectifs enquêtés ne sont pas trop faibles. En deçà d'un seuil fixé à 40 salariés concernés, les résultats statistiques ne sont en effet pas significatifs, compte tenu des aléas de sondage.
AM : agent de maîtrise ; BTP : bâtiment–travaux publics ; ONQ : ouvriers non qualifiés ; OQ : ouvriers qualifiés ; Q… : fait référence au questionnaire Sumer 2002 ; DATR : directement affecté à des travaux sous rayonnements

Données relatives aux fibres céramiques réfractaires (FCR)

Une analyse récente des niveaux d'exposition professionnelle aux FCR en France a été réalisée dans le cadre d'un travail de l'Afsset (2007) en exploitant les bases de données métrologiques actuellement disponibles :
• la base de données Colchic évoquée plus haut ;
• la base de données Evalutil alimentée, entre autre, par une partie des résultats de mesures d'exposition effectuées par les laboratoires inter-régionaux de chimie des Cram. Consultable depuis 2000, Evalutil regroupe donc des données métrologiques et documentaires sur l'exposition aux fibres d'amiante et aux fibres minérales artificielles (FMA) ;
• la base de données d'exposition aux FCR constituée par l'*European Ceramic Fibres Industry Association* (association des producteurs européens de laines d'isolation haute température) dans le cadre du programme Care. Créée à partir de 1996, cette base regroupe actuellement plus de 4 000 résultats de mesures d'exposition individuelle collectés dans des établissements européens.

Les données de la base Colchic sont reprises ici.

Les laboratoires inter-régionaux de chimie des Cram et les laboratoires spécialisés de l'INRS ont réalisé 2 101 prélèvements d'air des lieux de travail en vue de quantifier l'exposition professionnelle aux FCR entre 1986 et mai 2006. Ces prélèvements individuels ou d'ambiance ont été collectés lors de 252 interventions menées dans 153 établissements différents. Une analyse détaillée de ces résultats a été publiée en 2003 (Catani et coll., 2003).

Après élimination d'un certain nombre de prélèvements présentant des critères techniques (débit, méthode de comptage) insuffisants, 1 858 résultats ont été retenus pour mener une analyse globale et 839 résultats d'exposition individuelle pour l'analyse détaillée.

Sur 1 858 résultats de mesures en FCR dans l'air des lieux de travail disponibles, 1 262 correspondent à des prélèvements individuels et 596 à des prélèvements d'ambiance. Ces résultats concernent des FCR dont les caractéristiques dimensionnelles correspondent à une longueur supérieure à 5 microns et un diamètre inférieur à 3 microns. La nature chimique de la fibre, compte tenu de la méthode d'analyse, a été retenue à partir des indications données par le technicien réalisant le prélèvement. Dans quelques cas, un prélèvement d'échantillon de matériau fibreux est analysé par microscopie électronique à balayage (MEB) pour confirmer la nature chimique des fibres prélevées.

Les statistiques concernant les résultats de mesures de FCR sans souci de représentativité liée à la stratégie de prélèvement (durée notamment) figurent dans le tableau 54.II.

L'analyse des distributions log-normales des prélèvements d'ambiance et individuels présentées montrent qu'environ 40 % des résultats de prélèvements

individuels sont supérieurs à 0,6f/cm^3. Pour les prélèvements d'ambiance, cette proportion est d'environ 15 % pour la période 1986-2006.

D'autre part une analyse de tendance montre que l'exposition a décru de manière significative ($p < 0,0001$) entre 1986 et 2005 (figure 54.4).

Tableau 54.II : Résultats des mesures de concentration (fibres/cm^3) en FCR durant la période 1986–2006 (d'après Afsset, 2007)

Type de prélèvement	Nombre résultats	Durée moyenne min	Moyenne arithmétique	Moyenne géométrique	Étendue	Médiane	Percentiles		
							25	75	90
Individuel	1 262	116	1,288	0,363	0,003-43	0,37	0,12	1,1	2,82
Ambiance	596	154	0,36	0,056	0,001-12,8	0,043	0,016	0,137	0,67

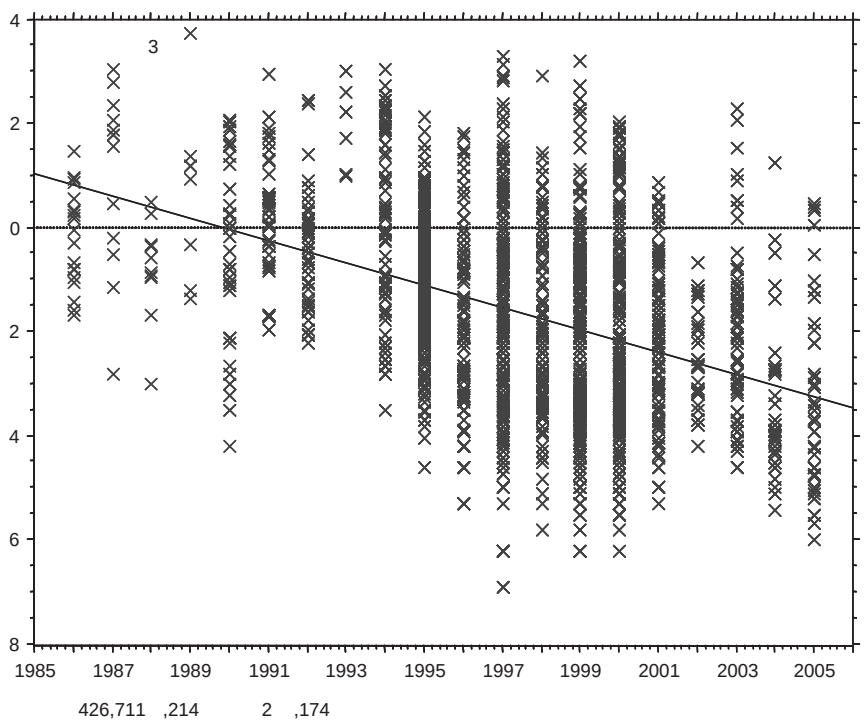


Figure 54.4 : Évolution des résultats de mesures d'exposition individuelles aux FCR entre 1986 et 2006 (d'après Afsset, 2007)

Cette tendance à la baisse des expositions est similaire à celle relevée lors de la réalisation d'autres campagnes de mesures des expositions aux FCR (Class, 2006).

De façon à estimer plus précisément l'exposition aux FCR, une analyse complémentaire des résultats de mesures archivés dans la base de données Colchic, pendant la période 1990 à 2001, a été réalisée. Ces mesures ont été effectuées par les huit laboratoires inter-régionaux de chimie des Cram (LIC) et ceux de l'INRS lors d'interventions menées dans 101 établissements appartenant à divers secteurs d'activités. Une campagne spécifique de mesures d'exposition aux FCR, menée par les huit LIC, a été organisée durant la période 2000-2001. Durant cette campagne la description des facteurs d'exposition a fait l'objet d'une saisie d'informations codifiées. La profession des salariés, ayant fait l'objet d'une mesure d'exposition, a été codifiée en utilisant le Répertoire opérationnel des métiers et des emplois (Rome, 1993) de l'Agence nationale pour l'emploi (ANPE). Tous les dossiers des interventions réalisées avant la période 2000-2001, ont été ensuite codifiés de la même manière. Les résultats de ces mesures correspondent à des concentrations en fibres de FCR dans la zone respiratoire des salariés, indépendamment de l'éventuelle présence d'une protection respiratoire individuelle.

Les fibres ont été comptées par microscopie optique en contraste de phase (MOCP) suivant la norme X 43-269 (Afnor, 1991). Les fibres retenues pour le comptage sont les fibres de longueur supérieure à 5 µm, de rapport longueur/largeur supérieur à 3 et de largeur au plus égale à 3 µm.

Seuls ont été pris en compte les résultats concernant une mono-exposition aux FCR. Cette mono-exposition aux FCR a été confirmée par la connaissance des fibres utilisées (78,3 %), par une analyse complémentaire des filtres en microscopie électronique à balayage (19,7 %) et par l'analyse d'échantillons de matériaux fibreux (1 %). Dans 1 % des cas, la méthode utilisée pour spécifier une exposition exclusive aux FCR, n'a pas été précisée.

Au total 869 mesures d'exposition ont été réalisées par prélèvement individuel de l'air des lieux de travail. La majorité des prélèvements a été exécutée durant la période 1996-2001 (64,7 %). La valeur médiane des durées de prélèvement est pratiquement de deux heures (109 minutes [3-417]), ce qui permet généralement d'estimer de manière représentative l'exposition sur la durée du poste de travail. Des prélèvements de courte durée ont été effectués lorsque le niveau d'empoussièrement était, a priori, considéré comme très élevé.

Les niveaux d'exposition pour les professions les plus fréquemment codifiées sont reportés dans le tableau 54.III. Les professions indiquées dans ce tableau représentent 80 % des mesures d'exposition aux FCR.

Tableau 54.III : Exposition par profession lors de la mise en œuvre de FCR (d'après Afsset, 2007)

Code ROME	Libellé profession	Nombre résultats	Statistiques en fibres/cm³				P[a]
			Moyenne arithmétique	Moyenne géométrique	Médiane	Étendue	
42124	Ouvrier de l'étanchéité et de l'isolation	128	2,83	1,06	1,10	0,05-27,00	65,6
43312	Agent de manutention	24	0,42	0,32	0,35	0,05 -1,19	12,5
44131	Agent de montage, assemblage de la construction mécanique	65	0,38	0,20	0,17	0,02-2,56	21,5
44211	Agent de fabrication de matériel électrique et électronique	27	1,28	0,79	0,85	0,12-5,30	55,5
45112	Agent de fabrication des industries chimiques	253	0,89	0,56	0,50	0,05-8,55	43,1
45212	Ouvrier métallurgiste	46	1,70	0,36	0,50	0,02-17,00	41,3
45232	Ouvrier de production de céramique et de matériaux de construction	43	2,21	0,40	0,40	0,01-15,70	41,8
45412	Ouvrier de finition, contrôle, conditionnement	43	5,05	3,10	3,32	0,32-24,50	95,3
46115	Opérateur d'atelier de coupe des industries des matériaux souples	36	0,15	0,11	0,11	0,03-1,00	2,7

[a] P représente le pourcentage de résultats supérieurs à la VME de 0,6 f/cm³

Les données d'exposition aux FCR issues de la base Colchic sont très comparables à celles collectées lors de programmes d'évaluation des expositions, menées en Europe (ECFIA, 1999 et 2000 ; Maxim et coll., 1997) ou aux États-Unis (Maxim et coll., 2000).

L'exposition professionnelle aux FCR mesurée dans les établissements français, pendant la période de 1990 à 2001 varie entre moins de 0,01 f/cm^3 à 27 f/cm^3. Les expositions mesurées dans différents établissements européens et dans le cadre du programme Care (ECFIA, 1999), pendant les années 1996 et 1997 variaient entre moins de 0,01 f/cm^3 à 53,6 f/cm^3.

L'analyse des résultats en fonction de la profession des salariés utilisant des FCR met en évidence deux types de profession particulièrement exposés :
• les ouvriers affectés à des travaux de finition, contrôle et conditionnement (5,05 f/cm^3 en moyenne et 95,3 % de résultats supérieurs à 0,6 f/cm^3) ;
• les ouvriers de l'étanchéité et de l'isolation (2,83 f/cm^3 en moyenne et 65,6 % de résultats supérieurs à 0,6 f/cm^3).

Pour les autres types de profession, l'exposition aux FCR dépasse également de manière variable la valeur moyenne d'exposition (VME).

Données relatives aux métalloïdes et métaux lourds

Certains métaux lourds et métalloïdes (cadmium, chrome VI, nickel, arsenic et composés…) peuvent être utilisés ou manipulés en milieu professionnel.

Arsenic

Les expositions à l'As peuvent avoir lieu dans la métallurgie (fonderies de métaux non ferreux, cuivre notamment), où cet élément est inhalé, en même temps que d'autres polluants gazeux (SO_2) ou métalliques (cuivre), dans les activités minières où de nombreux autres cancérogènes pulmonaires peuvent être simultanément présents (radon notamment) (Kreuzer et coll., 1999a et b ; Chen et Chen, 2002 ; Kreuzer et coll., 2002 ; Bruske-Hohlfeld et coll., 2006 ; Chen et coll., 2006).

Béryllium

Il n'y a pas en France d'industries d'extraction ou de traitement minier du Be. Ce métal est importé sous la forme de Be pur, de produits ou de déchets qui en contiennent pour un total de 40 à 60 tonnes par an (Vincent et coll., 2005). Une enquête par échantillonnage de l'INRS auprès des prothésistes dentaires indique qu'environ 50 % de ces laboratoires ont utilisé des alliages

de Be depuis une quinzaine d'années. Depuis la fin 2003, c'est le cas seulement d'un sur 7. Cet Institut estime la population exposée en dentisterie entre 7 600 et 9 700 en 1990, déclinant entre 2 600 et 3 300 en 2003 (Vincent et coll., 2005). Les mêmes auteurs ont enquêté auprès d'industries potentiellement utilisatrices et la population potentiellement exposée est estimée entre 6 800 et 11 000 personnes, essentiellement dans l'industrie aérospatiale et électronique ou travaillant pour des applications particulières tirant parti des propriétés physiques de ce métal (ressort, moules). Globalement, les effectifs exposés professionnellement tous secteurs confondus ont peu varié depuis 1995 (environ 12 000 personnes). Les niveaux d'exposition n'ont guère varié depuis le milieu des années 1980. Les plus élevés sont observés dans les industries de moulage des métaux. Le tableau 54.IV résume les effectifs estimés par niveau d'exposition.

Tableau 54.IV : Effectifs de travailleurs potentiellement exposés par niveau d'exposition atmosphérique (d'après Vincent et coll., 2005)

Niveau d'exposition Be ($\mu g/m^3$)	Effectifs
0,1 <	5 574
0,1-0,2 <	1 275
0,2-0,5 <	1 639
0,5-1 <	974
1-2 <	811
> 2	1 658

Nickel

En milieu professionnel, les expositions au Ni comportent fréquemment une exposition simultanée aux composés solubles et insolubles du Ni (Haber et coll., 2000a et b). Par ailleurs, l'industrie du Ni peut impliquer une co-exposition des travailleurs à d'autres cancérogènes pulmonaires comme l'arsenic (Karjalainen et coll., 1992 ; Haber et coll., 2000a et b), ou, pour certains alliages utilisés dans les traitements de surface, à du chrome (lui-même cancérogène pulmonaire).

Données relatives aux pesticides

L'exposition professionnelle, présente ou passée aux pesticides concerne en France une population très nombreuse, entre 1 et 2 millions de personnes d'après le recensement agricole de 2000 (Recensement agricole 2000, Agreste, cahier spécial RA 2000 n° 3/4, décembre 2001). Les données de

tonnages de pesticides à usage agricole utilisés en France ne sont disponibles qu'à partir des années 1970 (figure 54.5 ; Union des industries de la protection des plantes, UIPP), et témoignent de l'importance de l'utilisation française (entre 75 000 et 100 000 tonnes par an) au premier rang européen, et dans les tout premiers utilisateurs mondiaux (derrière les États-Unis, et très proche du Japon et du Brésil).

Figure 54.5 : Tonnages des produits phytosanitaires utilisés en France (d'après UIPP)

Le rapport d'expertise scientifique collective « Pesticides, agriculture et environnement » établi par l'Inra et le Cemagref (Aubertot et coll., 2005) présente les chiffres de tonnages de substances actives vendues en France entre 1990 et 2005 selon les sources de l'UIPP[68].

Aux expositions agricoles, largement majoritaires, s'ajoutent également des expositions dans d'autres secteurs professionnels : désherbage des routes, des voies ferrées, des zones industrielles, entretien des espaces verts et des terrains de sport, des jardins privés, traitement contre les nuisibles du bois (termites, capricornes…) depuis les exploitations forestières jusqu'aux habitations, soins vétérinaires aux animaux domestiques ou d'élevage... Le tonnage de substances actives utilisées dans ces secteurs non agricoles serait de l'ordre de 10 000 tonnes par an.

68. www.uipp.org/repere/chiffre.asp

La nature des produits, les quantités utilisées, leur mise en œuvre, et par conséquent les expositions des utilisateurs varient d'un secteur professionnel à un autre. Au sein même du secteur agricole, les cultures, et dans une moindre mesure les zones géographiques (par le biais des conditions climatiques plus ou moins favorables au développement des nuisibles), influencent les modes d'utilisation et d'exposition. De plus, l'évolution de l'agriculture, en particulier son intensification au cours de la seconde moitié du XX^{e} siècle, découle de l'innovation en matière de pesticides, avec une grande diversification des produits commercialisés et une nette augmentation des quantités utilisées après la seconde guerre mondiale. C'est pourquoi les analyses épidémiologiques portant sur le lien entre les expositions professionnelles aux pesticides et la survenue de cancers doivent intégrer à la fois la spécificité des contextes et des périodes. La reconstitution rétrospective des expositions, nécessaire à la recherche d'associations, nécessite de documenter d'une part la nature des produits utilisés et d'autre part les niveaux d'exposition des utilisateurs.

Nature des expositions

Un premier niveau de classification des pesticides consiste à distinguer les herbicides, les insecticides et les fongicides. La France se différencie d'autres pays tels que les États-Unis par le tonnage important de fongicides, supérieur à celui des herbicides, et beaucoup plus élevé que celui des insecticides. Cependant, chacune de ces catégories regroupe un nombre conséquent de substances actives dont les modes d'exposition et la toxicité potentielle est très variable (plus de 900 matières actives, qui contiennent des coformulants divers, homologuées en France, commercialisées dans plus de 9 000 produits différents).

La mise sur le marché de ces substances répond à une réglementation spécifique, relevant du ministère de l'Agriculture, dont la mise en œuvre revenait à la Direction générale de l'alimentation du ministère de l'Agriculture jusqu'en 2006 et a été confiée à l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments à compter de cette date. Ainsi l'archivage des données concernant l'homologation et le retrait des substances par culture depuis les années 1950 devrait théoriquement permettre de connaître les substances utilisables dans un contexte agricole donné à une période donnée. De manière indirecte, cette information est pour partie reprise dans les index phytosanitaires édités annuellement par l'Association de coordination technique en agriculture depuis les années 1960. De plus, des données concernant les produits recommandés au cours du temps et par région existent au niveau des ervices de protection des végétaux ou de certains organismes agricoles. Enfin, les agriculteurs eux-mêmes sont susceptibles de fournir des données sur les produits utilisés au cours du temps, soit au travers du panel BVA (Institut d'études de marché et d'opinion) mis en place par les industriels sur un mode prospectif, soit par des enquêtes spécifiques s'appuyant sur l'archivage de calendriers de traitement.

En pratique, la compilation de ces données s'avère une tâche complexe. Des travaux sont en cours pour estimer la probabilité, la fréquence et l'intensité d'utilisation des substances par culture et par année, à partir de l'ensemble de ces sources de données, et en s'appuyant sur l'expertise agronomique pour chacune des cultures (Matrice Pestimat). On ne dispose pour l'instant que de notions relativement générales sur l'utilisation des substances. Il est ainsi possible de dire que seuls des produits minéraux ou des extraits végétaux étaient utilisés jusque dans les années 1940 en France. À partir de cette date apparaissent les premières familles organiques (herbicides phytohormones tels que le 2-4D, insecticides organochlorés avec le DDT et organophosphorés avec le parathion). Les molécules de synthèse se multiplient à partir des années 1950. À titre d'exemple, un viticulteur avait à sa disposition moins de 10 substances actives utilisables en 1950 pour protéger sa vigne contre les nuisibles et plus de 150 en 2000. Aujourd'hui, un agriculteur en polyculture peut utiliser dans une même année plusieurs dizaines de produits commerciaux différents, représentant deux à trois fois plus de matières actives différentes.

Le constat global est donc qu'il n'existe pas actuellement de statistiques à une échelle géographique fine concernant la nature des produits pesticides utilisés en France. Même si le schéma est plus simple dans les années 1950, ce manque vaut pour les années les plus anciennes comme pour les années récentes. Ainsi, il n'a pas été gardé de mémoire « organisée » de l'utilisation de ces produits au cours du temps. Compte tenu de l'immense diversité des produits, la reconstitution de l'utilisation des pesticides au travers de la seule déclaration des individus ne saurait être exhaustive et présente des biais, en particulier de mémorisation. C'est dans cet objectif que de nouveaux outils sont aujourd'hui en cours de développement.

Niveaux d'exposition

La connaissance des niveaux d'exposition apparaît indispensable à la compréhension des situations professionnelles et à la recherche de relations dose-effet, argument clé pour un jugement de causalité dans les études épidémiologiques. Cependant, très peu d'études ont été aujourd'hui développées pour connaître les niveaux d'exposition réels des populations agricoles lors des traitements ou lors du contact avec les cultures traitées.

Certains modèles, employés dans les dossiers d'homologation de nouvelles molécules mises sur le marché, sont utilisés pour évaluer l'exposition des utilisateurs (UK-POEM, Europoem, modèle allemand…) et évaluer les risques potentiels pour l'utilisateur. Cependant, ces modèles ne rendent pas nécessairement compte de l'ensemble des pratiques agricoles (en particulier de la formulation ou de la dose de produits déjà commercialisés) et ne peuvent être utilisés dans le cadre d'études épidémiologiques en population agricole du fait de la confidentialité de ces études financées par les industriels.

Quelques études de terrain en conditions réelles d'utilisation ont été réalisées dans divers pays, permettant de documenter les niveaux auxquels sont soumis les agriculteurs dans des contextes agricoles spécifiques (Hollande, États-Unis). Généralement, ces études décomposent l'activité de traitement par les pesticides en deux tâches essentielles : la préparation des bouillies, et leur application sur les cultures. En effet, même si la première de ces tâches est la plus courte, de l'ordre d'une demi-heure par jour, elle peut apparaître plus contaminante en raison de la concentration du produit avant dilution, et d'un contact répété de l'opérateur avec le matériel contaminé. La tâche d'application dure généralement plusieurs heures et conduit à une contamination soit par le biais du nuage de dispersion, soit par le contact avec le matériel contaminé lors des opérations de déploiement des rampes, de bouchages de buses, ou autres interventions sur le matériel ou la culture en cours de traitement. À ces deux tâches, il convient d'ajouter le nettoyage, généralement négligé dans les études, et qui pourtant peut conduire à des contaminations importantes pouvant représenter jusqu'à 80 % de la contamination de l'agriculteur au cours de la journée (Pestexpo, étude menée depuis 2001 par le laboratoire santé travail environnement de l'ISPED et le Groupe régional d'études sur le cancer du Centre François Baclesse, chargée d'analyser les expositions des utilisateurs professionnels de produits phytosanitaires).

Les facteurs influençant le niveau d'exposition de l'opérateur sont également mal connus. Les études épidémiologiques existantes partent fréquemment du postulat que le niveau d'exposition des opérateurs est en lien avec la surface de l'exploitation et avec le nombre d'années de traitement. Il s'agit là d'indicateurs rudimentaires dont la corrélation avec le niveau d'exposition n'est pas du tout démontrée. Les études de terrain tendent même à prouver que l'exposition des opérateurs diminue avec la surface de l'exploitation. En effet, le matériel, les équipements de protection et l'organisation des tâches de traitement varient sensiblement avec la taille de l'exploitation et permettent de diminuer les expositions dans les grandes exploitations. De la même manière, le nombre de jours (ou d'années) de traitement n'est pas nécessairement un bon indicateur pour classer les individus exposés, ces unités de temps pouvant correspondre à des durées effectives de traitement très diverses. De nombreux autres paramètres méritent une attention particulière quant à la contamination des opérateurs tels que les caractéristiques du matériel (type de pulvérisateurs, nature du jet, dispositif d'incorporation, existence d'une cabine sur le tracteur), ou des opérations (nombre de phases dans une journée, fréquence des incidents, port d'équipement de protection…). Leur détermination permettrait probablement de mieux classer les individus quant à leurs niveaux d'exposition.

La mesure des expositions est une difficulté majeure dans les études épidémiologiques concernant des facteurs de risque environnementaux ou professionnels. Ainsi, l'étude du rôle des pesticides dans la survenue des pathologies chroniques se heurte à des difficultés méthodologiques toutes

particulières, expliquant certainement les contradictions entre les résultats des études existantes, et le faible nombre de conclusions statistiquement significatives. Parmi ces difficultés, la reconstitution rétrospective des expositions des individus aux pesticides occupe un rôle de premier plan. Elle nécessite aujourd'hui d'une part de mieux déterminer la nature des produits auxquels les opérateurs ont été exposés, d'autre part de les classer quant au niveau d'exposition cumulé au cours de la vie.

Données relatives aux dioxines et PCB

Les données disponibles en milieu de travail dans les pays européens ne font pas apparaître de surimprégnation par les HAPH chez les travailleurs de l'incinération, quoique les profils de congénères puissent être chez eux relativement spécifiques (Comité de la prévention et de la précaution, 2004). L'exposition massive à la TCDD qui a eu lieu dans l'industrie chimique dans les années 1950-1970 (y compris l'accident de Seveso) n'a plus de raison de se produire en Europe de l'Ouest, soit parce que les produits qui entraînaient la formation de dioxines ne sont plus fabriqués, soit parce que les *process* industriels ont changé. Ce constat n'est pas nécessairement vrai pour les pays de la CEI ou industriellement émergents.

Bibliographie

AFNOR, NORME X43-269. Décembre 1991. Détermination de la concentration en nombre de fibres par microscopie optique en contraste de phase - Méthode du filtre à membrane. Paris La Défense, 1991, 38p

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL (AFSSET). Les fibres minérales artificielles. Évaluation de l'exposition de la population générale et des travailleurs. Rapport final janvier 2007, 290p

AGENCE NATIONALE POUR L'EMPLOI. Répertoire Opérationnel des Métiers et des Emplois (ROME), Vol. 1, 2, 3, 4, La Documentation Française, Paris, 1993

AUBERTOT JN, BARBIER JM, CARPENTIER A, GRIL JJ, GUICHARD L, et coll. Pesticides, agriculture et environnement. Réduire l'utilisation des pesticides et limiter leurs impacts environnementaux. Rapport d'Expertise scientifique collective, INRA et Cemagref (France), 2005

BESSO A, NYBERG F, PERSHAGEN G. Air pollution and lung cancer mortality in the vicinity of a nonferrous metal smelter in Sweden. *Int J Cancer* 2003, **107** : 448-452

BRUSKE-HOHLFELD I, ROSARIO AS, WÖLKE G, HEINRICH J, KREUZER M, et coll. Lung cancer risk among former uranium miners of the WISMUT Company in Germany. *Health Phys* 2006, **90** : 208-216

CATANI J, CERTIN JF, CHARRETTON M, CREAU Y, GOUTET P, et coll. Exposition professionnelle aux fibres céramiques réfractaires. Mesures de prévention lors de l'utilisation. Cahiers de notes documentaires – Hygiène et sécurité du travail, N° 191, 2e trimestre 2003

CHEN W, CHEN J. Nested case-control study of lung cancer in four Chinese tin mines. *Occup Environ Med* 2002, **59** : 113-118

CHEN W, YANG J, CHEN J, BRUCH J. Exposures to silica mixed dust and cohort mortality study in tin mines: exposure-response analysis and risk assessment of lung cancer. *Am J Ind Med* 2006, **49** : 67-76

CLASS P. The CARE (Controlled And Reduced Exposure) programme : what did we learn after 7 years of refractory ceramic fibres (RCF) personal monitoring. Communication présentée au 28ème congrès international de santé au travail, Milan, Juin 2006

COMITÉ DE LA PRÉVENTION ET DE LA PRÉCAUTION. Les incinérateurs d'ordures ménagères : quels risques ? Quelles politiques ? Paris, Ministère de l'Écologie et du Développement Durable, 2004 : 54

DONDON MG, DE VATHAIRE F, QUÉNEL P, FRÉRY N. Cancer mortality during the 1968-1994 period in a mining area in France. *Eur J Cancer Prev* 2005, **14** : 297-301

EUROPEAN CERAMIC FIBRE INDUSTRY ASSOCIATION (ECFIA). Recognition and control of exposure to refractory ceramic fibres (RCF). Paris, 1999 : 58p

EUROPEAN CERAMIC FIBRE INDUSTRY ASSOCIATION (ECFIA). Code of practice working with Refractory Ceramic Fibres (RCF). European Ceramic Fibres Industry Association, 2000. Disponible à l'adresse Internet :
http://www.unifrax.com/web/UnifraxWebEU.nsf/AllDocuments/163D226CD7BE824785256F1700663993/$File/Code%20of%20practice%20for%20working%20with%20RCF.pdf

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY-SCIENTIFIC PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to arsenic as undesirable substance in animal feed. Question N° EFSA-Q-2003-031. *EFSA Journal* 2005, **180** : 1-35

HABER LT, DIAMOND GL, ZHAO Q, ERDREICH L, DOURSON ML, et coll. Hazard identification and dose response of ingested nickel-soluble salts. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000a, **31** : 231-241

HABER LT, ERDREICHT L, DIAMOND GL, MAIER AM, RATNEY R, et coll. Hazard identification and dose response of inhaled nickel-soluble salts. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000b, **31** : 210-230

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE (INVS). Évaluation quantitative des risques sanitaires en Auvergne. Saint Maurice, InVS, 2003 : 108

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE (INVS). Exposition chronique à l'arsenic hydrique et risques pour la santé. Bilan des données épidémiologiques, 2002

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 1993, **58** : 41-117

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY (IPCS). Arsenic and arsenic compounds (second edition). Environmental Health Criteria. Geneva, Word Health Organization, 2001, 521

KARJALAINEN S, KERTTULA R, PUKKALA E. Cancer risk among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 1992, **63** : 547-551

KAUFFER E, VINCENT R. Occupational exposure to mineral fibres: analysis of results stored on colchic database. *Ann Occup Hyg* 2007, **51** : 131-142

KREUZER M, GROSCHE B, BRACHNER A, MARTIGNONI K, SCHNELZER M, et coll. The German uranium miners cohort study: feasibility and first results. *Radiat Res* 1999a, **152** (suppl 6) : S56-S58

KREUZER M, POHLABELN H, AHRENS W, KREIENBROCK L, BRÜSKE-HOHLFELD I, et coll. Occupational risk factors for lung cancer among young men. *Scand J Work Environ Health* 1999b, **25** : 422-429

KREUZER M, BRACHNER A, MARTIGNONI K, WICHMANN HE, GROSCHE B Characteristics of the German uranium miners cohort study. *Health Phys* 2002, **83** : 26-34

LEBLANC JC, MALMAURET L, GUÉRIN T, BORDET F, BOURSIER B, VERGER P. Estimation of the dietary intake of pesticide residues, lead, cadmium, arsenic and radionuclides in France. *Food Addit Contam* 2000, **17** : 925-932

MAXIM LD, ALLSHOUSE JN, DEADMAN J, KLECK C, KOSTKA M, et coll. CARE: a European programme for monitoring and reducing refractory ceramic fibre dust at the workplace: initial results. *Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft* 1997, **58** : 97-103

MAXIM LD, ALLSHOUSE JN, CHEN SH, TREADWAY JC, VENTURIN DE. Workplace monitoring of refractory ceramic fiber in the United States. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2000, **32** : 293-309

METROPOL. Recueil des méthodes de prélèvement et d'analyse de l'air, Fiche 001-Aldéhydes, INRS. Disponible sur http://www.inrs.fr/ (site consulté le 7/06/2006)

VINCENT R, JEANDEL B. COLCHIC-occupational exposure to chemical agents database: current content and development perspectives. *Appl Occup Environ Hyg* 2001, **16** : 115-121

VINCENT, R, GRZEBYK M, SAVARY B. Occupational exposure to beryllium in France. Recherche sur le Béryllium, Montréal, Canada, IRSST, 2005

WILLIS HH, FLORIG HK. Potential exposures and risks from beryllium-containing products. *Risk Anal* 2002, **22** : 1019-1033

55

Données d'exposition aux rayonnements ionisants

Les deux principales sources d'exposition aux rayonnements ionisants de la population française sont les expositions naturelles (73 %) et celles pour raisons médicales (26 %). Les expositions à des sources artificielles de rayonnements de nature industrielle ou accidentelle représentent moins de 1 % de l'exposition totale (Sugier et Hubert, 2002).

Les modes d'exposition aux radiations ionisantes sont divers : irradiation externe X et gamma, contamination interne par des émetteurs alpha et bêta, inhalation de radon, contamination cutanée. Les différents types de rayonnements ionisants (X, gamma, béta, alpha) sont des cancérogènes certains pour l'homme (IARC, 1988, 2000 et 2001).

Ce chapitre fait le point sur les données existant en France pour ce qui est des expositions environnementales aux rayonnements ionisants au sein de la population générale et en milieu professionnel.

Exposition de la population générale

Au total, la dose efficace individuelle moyenne en France du fait des sources naturelles de rayonnement s'élève à 2,4 mSv par an. Selon les régions, cette dose peut être inférieure jusqu'à un facteur 2 ou supérieure jusqu'à un facteur 5 : de 1,2 mSv à 12 mSv par an (Rannou et coll., 2006). Celle-ci est due pour 60 % au radon, 20 % au rayonnement gamma d'origine tellurique (rayonnement des sols), 11 % aux rayonnements cosmiques et 10 % à l'eau et aux aliments (Rannou et coll., 2006). À ces expositions viennent s'ajouter les expositions à des sources artificielles de rayonnements de nature industrielle ou accidentelle (1 %). Différents systèmes permanents permettent une surveillance continue des débits de dose dans l'air ou l'eau, complétés par des campagnes spécifiques. Ces données servent de bases à des estimations de l'exposition de la population française aux rayonnements ionisants.

Exposition due à l'inhalation de radon

Le radon est un gaz radioactif qui provient de la désintégration de l'uranium présent dans les sols. Le radon est présent partout à la surface du globe, mais sa concentration peut être élevée dans les lieux confinés (mines, souterrains, habitations…).

Une campagne nationale de mesure de la concentration du radon domestique en France a été conduite à partir de 1982 par l'Institut de protection et de sûreté nucléaire (IPSN) en collaboration avec la Direction générale de la santé et les Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass) (Gambard et coll., 2000). Les mesures ont été effectuées à l'intérieur des habitations à l'aide d'un détecteur passif installé pendant environ deux mois dans la pièce principale. À chaque mesure était associé un questionnaire renseignant sur les principaux facteurs influant sur les concentrations en radon. Au total, les données comprennent 12 261 mesures et fournissent une couverture nationale de 10 098 communes réparties dans tous les départements métropolitains et la Corse. La moyenne arithmétique brute estimée sur la base de ces mesures est de 89 becquerels par mètre cube (Bq/m^3) (écart-type : 54 Bq/m^3) et la moyenne géométrique est de 59 Bq/m^3 (écart-type géométrique : 30 Bq/m^3) (Billon et coll., 2004) (figure 55.1).

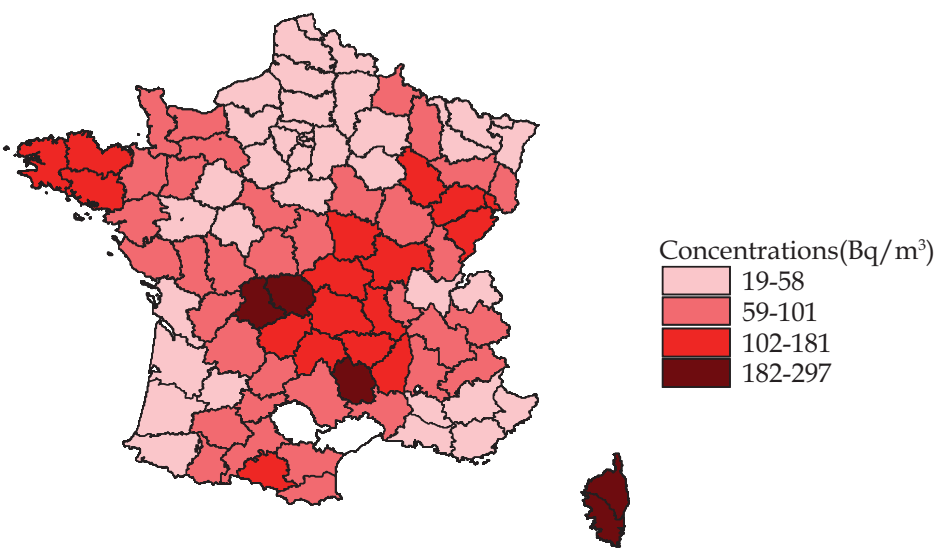


Figure 55.1 : Distribution de la concentration de radon dans l'habitat français (d'après Billon et coll., 2004)

Néanmoins, ces estimations brutes ne tiennent pas compte des variations saisonnières des concentrations de radon, ni de la représentativité de l'échantillon vis-à-vis de la distribution de l'habitat français. Afin d'obtenir des estimations annuelles, une méthode de correction a été appliquée pour

tenir compte des variations saisonnières des concentrations de radon (Baysson et coll., 2003). Les données « logement-emploi-population » du recensement général de l'Insee de 1990 ont été utilisées pour redresser les moyennes départementales pour ce qui est du type d'habitat (pavillon ou immeuble) et de la période de construction (avant ou après 1948). Les données du recensement général de la population de l'Insee de 1999 ont été utilisées pour fournir une moyenne nationale pondérée sur la densité de population de chaque département. La meilleure estimation de l'exposition de la population française au radon est fournie par la moyenne arithmétique nationale corrigée sur la saison, le logement et la densité de population, soit 63 Bq/m^3 (Billon et coll., 2005).

On dispose de peu de données pour quantifier l'évolution de l'exposition au radon en France. L'analyse des facteurs de variation des concentrations de radon fait apparaître des concentrations plus élevées dans les habitations anciennes (construites avant 1948) que dans les habitations récentes (après 1948) (Pirard et coll., 1998). Néanmoins, il est possible que les améliorations de l'isolation des habitations qui sont survenues depuis le milieu des années 1970 aient pu entraîner une augmentation des concentrations de radon.

Exposition aux rayonnements telluriques et cosmiques

Une campagne de mesure des débits de dose des rayonnements gamma a été menée en France par l'IPSN, la DGS et les Ddass, dans le but d'estimer la distribution des doses externes de la population française (Rannou et coll., 1992). Les mesures ont été faites à l'intérieur et à l'extérieur de l'habitat. Au total, 14 031 mesures de débit de dose des rayonnements gamma ont été effectuées, dont 8 737 mesures à l'intérieur de l'habitat, et 5 294 mesures à l'extérieur de l'habitat. À partir de ces données, la dose moyenne arithmétique brute due aux rayonnements gamma d'origine tellurique est 0,47 mSv/an (Billon et coll., 2004 ; Rannou et coll., 2006).

Les doses dues aux rayonnements cosmiques ont été calculées en fonction de l'altitude pour l'ensemble des communes françaises. Après pondération sur la densité de population et prise en compte du temps passé à l'intérieur de l'habitat, la dose efficace annuelle moyenne due aux rayonnements cosmiques est de 0,28 mSv/an (Billon et coll., 2004 et 2005). Les doses dues à ces expositions sont considérées comme stables dans le temps.

Exposition due aux retombées des accidents et des essais atmosphériques d'armes atomiques et exposition à la radioactivité artificielle

Pour l'ensemble de ces sources (rejets radioactifs des installations nucléaires, retombées des accidents nucléaires et des essais atmosphériques d'armes atomiques), la contribution à la dose individuelle moyenne est au plus de 0,1 mSv/an.

Accident de Tchernobyl

L'accident de la centrale de Tchernobyl (Ukraine) a eu lieu le 26 avril 1986. Il a entraîné le passage d'un nuage radioactif au dessus de la France fin avril début mai (IRSN, 2006a). De nombreux travaux ont été effectués à l'IRSN afin de reconstituer les retombées de l'accident de Tchernobyl en France (IRSN, 2003 ; IRSN, 2006b). La contamination a principalement touché l'est de la France et la Corse.

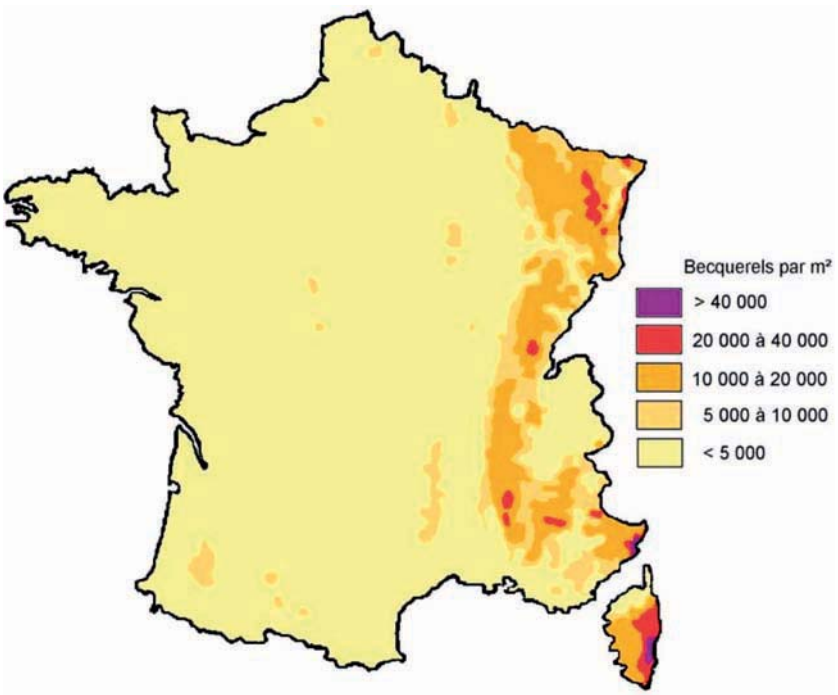


Figure 55.2 : Dépôts au sol de césium 137 venant de l'accident de Tchernobyl (mai 1986, reconstitution mise à jour, Modèle 2005, IRSN)

L'exposition des personnes a d'abord été externe et interne par inhalation au moment du passage du panache radioactif ; ensuite les radionucléides déposés au sol ont entraîné une exposition externe aux rayonnements et une exposition interne due à l'ingestion de denrées contaminées. Compte tenu de l'hétérogénéité de la contamination environnementale, en particuliers des dépôts, de la variabilité des comportements individuels, notamment des habitudes alimentaires, et de la distribution des denrées aux échelles régionale et nationale, il n'est pas possible de relier simplement les doses reçues à une localisation géographique. L'IRSN a calculé des gammes de doses reçues qui rendent compte de la variabilité des contaminations environnementales d'une part, et des modes de vie d'autre part.

L'évolution des niveaux de contamination et des contributions des différentes voies d'exposition conduit à distinguer les années 1986 des années suivantes.

Le bilan des doses reçues pour un adulte vivant dans l'est de la France (zone la plus touchée par les retombées radioactives), toutes voies d'exposition confondues, était de 0,7 mSv pour 1986, puis de 3,8 mSv de 1987 à 2006.

Pour les enfants, la dose reçue à la thyroïde a été calculée en raison de la sensibilité connue de cette glande aux radiations, notamment aux iodes radioactifs. Compte tenu de la durée de vie courte de l'iode radioactif, les doses ont été reçues dans les trois premiers mois suivant les dépôts. En tenant compte des différences de régime alimentaire, la dose reçue à la thyroïde a pu être estimée en fonction de l'âge. Elle est résumée dans le tableau 55.I.

Tableau 55.I : Doses équivalentes à la thyroïde en mSv pour les enfants résidant dans l'est de la France âgés de moins de 15 ans en 1986 (d'après Vidal et Renaud, 2000)

3 mois	1 an	5 ans	10 ans
1,9 +/- 0,6	9,8 +/- 3,2	6 +/- 1,9	2,9 +/- 0,9

L'ingestion des denrées a été à l'origine de 85 à 96 % de ces doses à la thyroïde.

La possibilité de mettre en évidence un excès de cancer de la thyroïde secondaire à Tchernobyl par une étude épidémiologique a été évaluée en 2000 (rapport INVS-IPSN, 2000) et a conclu qu'une telle étude manquerait de puissance pour mettre en évidence cet excès par rapport aux fluctuations normales de l'incidence du cancer de la thyroïde. Cependant, des études sur d'autres facteurs de risque des cancers thyroïdiens ont été entreprises par l'InVs et l'Inserm, dont les résultats sont à venir et qui permettront sûrement de mieux comprendre l'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde constatée en France.

Essais aériens d'armes nucléaires

De nombreux essais aériens d'armes nucléaires ont été effectués dans le monde entre 1945 et le début des années 1980 (Bataille et Revol, 2001). Compte tenu de la puissance des tirs, l'essentiel des émissions s'est produit avant 1962 (Unscear, 1993). Un travail a été effectué à l'IRSN pour évaluer les conséquences dosimétriques de ces essais en France métropolitaine. Les estimations reposent sur les résultats de plus de 40 000 mesures effectuées entre 1960 et 1978. Les doses individuelles maximales sont obtenues en 1963 ; elles sont de l'ordre de quelques dixièmes de mSv (Vray et Renaud, 2006).

Quarante et un essais atmosphériques d'armes nucléaires en Polynésie française ont eu lieu de 1966 à 1974. Les retombées de ces essais ont concerné l'ensemble de la Polynésie française (DSND, 2006). Une surveillance de

niveaux de radioactivité est effectuée depuis 1964 par l'armée (DIRCEN) et le CEA puis l'IRSN. Celle-ci repose sur des prélèvements effectués sur différents atolls et dans différents milieux physiques (eau de mer, eau de surface, eau de pluie, aérosols, sols) et biologiques (denrées alimentaires, plancton pour l'essentiel). Ces données ont été régulièrement transmises à l'Unscear sous forme de rapports. Les doses efficaces maximales estimées, associées à l'ensemble des retombées de ces essais, sont de l'ordre de 1 à 5 mSv (Unscear, 2000).

Les doses dues à ces expositions vont en diminuant sur les deux dernières décennies.

La direction de la Sûreté nucléaire défense (DSND) a publié en 2007 un rapport sur les essais nucléaires dans le Pacifique, avec une mise à jour du calcul des doses reçues par les populations lors des essais les plus irradiants pour les populations locales (rapport DSND, 2007).

Tableau 55.II : Doses efficaces et doses à la thyroïde (en mSv) pour les populations adultes et enfants contaminées lors des essais nucléaires aériens en Polynésie française (rapport DSDN, 2007)

Essai nucléaire	Localisation	Dose efficace (mSv)		Dose thyroïde (mSv)	
		Adulte	Enfant	Adulte	Enfant
Aldebaran (7/66)	Gambier	3-7	3-10	2-40	4-80
Rigel (9/66)	Gambier	0,1-0,23	0,4-0,71	1,1-2,1	4,6-7,8
	Tureia	0,06-0,15	0,1-0,23	0,15-1	0,6-2
Arcturus (7/67)	Tureia	0,79-3,2	0,9-4	0,9-25	2-38
Encelade (6/71)	Tureia	1,3-1,9	1,5-3,5	1-8	4-27
Phoebe (8/71)	Gambier	0,2-2,6	0,5-7,9	1,3-26,7	4,8-98
Centaure (7/74)	Pirae	0,5	1,2	4	1,4
	Hitiaa	2,5	5,2	12	49
	Sud Teahupoo	3,6	4,5	16	40

Des études épidémiologiques sont en cours pour rechercher un excès de cancer de thyroïde au sein de ces populations.

Exposition due aux rejets des installations nucléaires

Le fonctionnement de certaines installations nucléaires entraîne des rejets radioactifs dans l'environnement, soit gazeux (via une cheminée) soit liquides (en mer ou en rivière). Ces rejets sont réglementés dans le cadre de demandes d'autorisation de rejets (Chartier et coll., 2002). De plus, ils font l'objet d'une surveillance permanente reposant sur des mesures de radioactivité effectuées dans les différents compartiments de l'environnement.

Les estimations des doses pouvant être délivrées aux populations riveraines du fait de ces rejets sont très faibles, de l'ordre de quelques millièmes à quelques centièmes de mSv par an (Evrard et coll., 2006 ; Rannou et coll., 2006).

En général, les doses à proximité d'un site donné ont diminué au cours des dernières décennies du fait de la réduction des rejets environnementaux (GRNC, 1999). Néanmoins, cette diminution des rejets par site dans le temps a été contrebalancée par l'augmentation du nombre et de la puissance des sites (centrales nucléaires pour l'essentiel).

Exposition pour raisons médicales

Les personnes concernées dans le cadre médical sont celles recevant des rayonnements ionisants dans le cadre d'une procédure diagnostique ou celles traitées par radiothérapie ou par traitement de médecine nucléaire pour un cancer. Seules les irradiations diagnostiques seront considérées, compte tenu du sujet qui est l'exposition environnementale de la population.

D'après le rapport de l'Unscear 2000, l'évolution mondiale de l'exposition de la population au radiodiagnostic va vers une augmentation du nombre des examens, de la dose efficace et de la dose collective (Unscear 2000). Cette augmentation est très variable selon les pays concernés, avec 75 % des examens réalisés dans les pays riches. Ainsi, si la dose efficace moyenne mondiale par personne et par an est de 0,4 mSv, au niveau français elle est comprise entre 0,6 et 0,83 mSv.

D'après l'état des lieux de l'exposition médicale de la population française aux rayonnements ionisants à partir des données institutionnelles faite par l'IRSN et l'InVS (rapport IRSN-InVS/DRPH 2005-10), environ 60 à 73 millions d'examens diagnostiques radiologiques sont réalisés chaque année, soit environ 1 examen par personne. Il est noté une augmentation de 5 à 8 % du nombre d'examens réalisés par an.

La dose efficace annuelle moyenne est un indicateur global de l'exposition médicale, ne permettant que de situer le niveau de cette exposition par rapport à celle des autres sources de rayonnements. Pour analyser l'exposition de la population, il est important de tenir compte de deux facteurs influençant la dose reçue et son impact. Le premier est le type d'examen réalisé. En effet, selon l'examen réalisé, on observe une grande variation de la dose reçue, avec des doses plus élevées en moyenne pour les examens scanographiques que pour la radiologie conventionnelle. Ainsi, la radiologie conventionnelle qui représente 90 % des actes réalisés ne contribue qu'à 36 % de la dose efficace totale, alors que la scanographie contribue à environ 40 % de la dose avec seulement 7 à 8 % des actes réalisés (Rannou et coll., 2006 ; rapport DRPH/2006-02). Pour un même examen, il existe par ailleurs une grande disparité des doses reçues selon la pratique médicale, la qualité des appareils, la morphologie des patients.

Le deuxième facteur à prendre en considération est celui de la sensibilité aux rayonnements ionisants de la personne soumise à l'examen. Ainsi, les fœtus (lors des examens des femmes enceintes) et les jeunes enfants présentent une radiosensibilité de certains tissus accrue par rapport à celle des adultes, une espérance de vie longue, susceptible de laisser se développer le risque de cancer secondaire à l'irradiation et un manque d'ajustement des conditions techniques de réalisation de l'examen.

L'examen scanographique étant à l'origine de près de 40 % de la dose collective reçue, il est important de voir l'évolution de cette pratique. D'après les données de la CNAMTS sur le remboursement des actes scanographiques, il est possible d'avoir un aperçu de l'évolution de cette pratique en France selon les classes d'âge considérées. Ces informations ne sont cependant pas exhaustives car les scanners réalisés dans les hôpitaux publics ne sont pas comptabilisés. Cela entraîne une sous estimation du nombre d'examens réalisés en pédiatrie, surtout pour les enfants les plus jeunes pour lesquels les scanners sont principalement réalisés en milieu hospitalier. Le tableau 55.III montre l'évolution à la hausse du nombre de scanners réalisés entre 2000 et 2002 pour toutes les classes d'âge de plus de 15 ans.

Tableau 55.III : Nombre d'actes de scanographie et leur répartition en fonction de l'âge des patients (d'après CNAMTS, rapport IRSN-InVS/ DRPH 2005-10)

Âge	2000	%	2001	%	2002	%
< 1 an	265	0	214	0	222	0
1-5 ans	1 911	0,1	2 571	0,1	2 018	0
5-15 ans	9 568	0,5	12 341	0,6	10 425	0,5
15-30 ans	175 346	9,7	199 243	9,6	199 574	9
30-65 ans	1 044 254	57,6	1 188 330	57,3	1 269 490	57,5
65 ans et +	582 411	32,1	668 352	32,3	724 746	32,8
Total	1 813 755	100	2 071 051	100	2 206 475	100

Le suivi des pratiques radiologiques en France est nécessaire compte tenu du nombre de personnes concernées et de la dose collective délivrée. Il est particulièrement important de mieux préciser les expositions au sein des populations sensibles que sont les enfants, ainsi que la variabilité des doses reçues pour pouvoir évaluer au sein de cette population le risque sanitaire à long terme et pour cibler des actions de réduction des expositions.

Exposition due à l'activité professionnelle

Plus de 250 000 personnes sont surveillées annuellement en France pour l'exposition externe aux rayonnements ionisants. Ces doses sont aujourd'hui

centralisées par l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire au sein du Système d'information de la surveillance de l'exposition aux rayonnements ionisants (Siseri[69]). En revanche, il n'existe pas à l'heure actuelle de système de centralisation des expositions internes.

Expositions externes

Des bilans annuels de l'exposition externe des travailleurs surveillés du fait de leur activité professionnelle ont été publiés par l'Office de protection contre les rayonnements ionisants (OPRI) depuis le milieu des années 1990, puis par l'IRSN depuis 2003. L'exposition est mesurée grâce à des dosimètres passifs individuels (par exemple film porté à la poitrine). Au total, en 2004, le bilan des doses porte sur plus de 255 000 personnes travaillant dans l'industrie nucléaire, la recherche ou exerçant des activités médicales ou vétérinaires. La distribution des doses est très dissymétrique : plus de 95 % des travailleurs surveillés reçoivent moins de 1 mSv, et seulement quelques dizaines dépassent 20 mSv. La dose individuelle moyenne arithmétique en 2004 était de 0,25 mSv (tableau 55.IV ; Rannou et Couasnon, 2005).

Tableau 55.IV : Bilan synthétique des expositions professionnelles aux rayonnements ionisants (exposition externe 2004, d'après Rannou et Couasnon, 2005)

Secteur d'activité	Travailleurs surveillés	Dose collective (homme.Sv)	Dose individuelle moyenne (mSv)	Effectifs dont la dose individuelle annuelle est supérieure à 20 mSv
Activités médicales et vétérinaires	143 006	9,26	< 0,1	37
Industrie – effectif classé « non nucléaire »	36 787	20,28	0,6	10
Recherche (IPN/CNRS +Divers)	11 147	0,07	< 0,1	0
EDF (agents)	19 406	9,50	0,5	0
Cogema[a]	7 201	1,76	0,25	0
CEA[b]	6 600	1,17	0,2	0
Entreprises extérieures (suivi IRSN et LCIE)[c]	31 174	21,63	0,7	4
Total	255 321	63,68	0,25	51

[a] L'effectif concerné est celui des travailleurs des établissements de Cogema La Hague, Cogema Marcoule, Pierrelatte, Melox, FBFC et Miramas, suivis par les laboratoires Cogema La Hague et Marcoule (effectif constitué majoritairement d'agents Cogema, mais aussi CEA, IRSN…)

[b] Travailleurs des établissements CEA suivis par le laboratoire de l'IRSN

[c] Les entreprises extérieures désignent les entreprises intervenant pour le compte des grands exploitants dans les installations nucléaires de base

69. http://www.siseri.com/

L'analyse de la tendance depuis 1996 montre une décroissance ou une stabilité des doses externes selon les secteurs d'activité (Rannou et Couasnon, 2005). La diminution des doses externes est confirmée sur une plus longue durée par les études épidémiologiques effectuées sur les travailleurs de l'industrie nucléaire (Rogel et coll., 2005).

Exposition due à l'inhalation du radon

L'extraction de l'uranium en France a démarré au milieu des années 1940, et s'est poursuivie jusqu'à la fin des années 1990. Au total, environ 7 000 mineurs ont été impliqués dans l'exploitation des mines du groupe CEA-Cogema. L'exposition au radon des mineurs a fortement diminué dans le temps, en particulier grâce à l'installation de systèmes de ventilation forcée à partir de 1956. Une cohorte de plus de 5 000 mineurs a été constituée pour analyser la mortalité de ces mineurs (Rogel et coll., 2002 ; Laurier et coll., 2004 ; Vacquier et coll., 2006). Après 1985, l'exposition moyenne annuelle au sein de cette cohorte ne dépasse pas 1 WLM (*Working Level Month* : unité d'exposition au radon utilisée dans les mines, correspondant à une exposition d'un an dans une habitation ayant une concentration de 230 Bq/m^3).

D'autres populations peuvent être exposées à des concentrations de radon élevées du fait de leur profession (mines, établissements thermaux…) ou parce que leur activité est effectuée partiellement en sous-sol (champignonnières, caves vinicoles…). Néanmoins, il n'existe pas actuellement en France de données permettant de recenser ces populations, et encore moins d'estimer leurs expositions. Un inventaire des situations d'exposition au radon a été lancé en France en 2005 à la demande de la Direction des relations du travail, dans le cadre de la transposition en droit français de la directive Euratom 96/29 relative aux « expositions naturelles renforcées ». Ce travail devrait fournir une estimation fiable des expositions et des effectifs de travailleurs concernés dans les années à venir.

Expositions internes autres que radon

Certaines activités, dans les domaines de la médecine, de la recherche et de l'industrie, nécessitent l'utilisation et la manipulation de radionucléides. Ces activités peuvent entraîner des contaminations internes, accidentelles ou chroniques, par inhalation, contact ou ingestion. Ces contaminations peuvent entraîner des doses internes plus ou moins élevées, délivrées de façon hétérogène aux différents organes, en fonction de la quantité, de la nature et de la forme physico-chimique des radionucléides incorporés. En France, le suivi médical des travailleurs des installations nucléaires soumis à un risque d'exposition interne est généralement pris en charge par les services médicaux du travail des exploitants nucléaires. Pour les années récentes, certains

organismes ont établi des bilans, comme par exemple le bilan des examens effectués par l'IRSN (Jourdain et coll., 2005). Néanmoins, on ne dispose pas en France d'un recensement des contaminations ni d'un bilan national des doses délivrées. Un système de centralisation de ces informations est en cours de mise en place au sein de l'IRSN.

Bibliographie

BATAILLE C, REVOL H. Les incidences environnementales et sanitaires des essais nucléaires effectués par la France entre 1960 et 1996 et éléments de comparaison avec les essais des autres puissances nucléaires. Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques, 2001

BAYSSON H, BILLON S, LAURIER D, ROGEL A, TIRMARCHE M. Seasonal correction factors for estimating radon exposure in dwellings in France. *Rad Protect Dosim* 2003, **104** : 245-252

BILLON S, MORIN A, CAËR S, BAYSSON H, GAMBARD JP, et coll. Exposure of the French population to natural ionising radiation. *Radiat Prot Dosim* 2005, **113** : 314-320

BILLON S, MORIN A, CAËR S, BAYSSON H, GAMBARD JP, et coll. Évaluation de l'exposition de la population française à la radioactivité naturelle. *Radioprotection* 2004, **39** : 213-232

CHARTIER M, DESPRÈS A, SUPERVIL S, CONTE D, HUBERT P, et coll. Guide d'examen pour l'étude de l'impact radiologique d'une installation nucléaire de base (INB) fournie à l'appui des demandes d'autorisation de rejets. Rapport IRSN/02-24. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, Octobre 2002

DÉLÉGUÉ À LA SÛRETÉ NUCLÉAIRE ET À LA RADIOPROTECTION POUR LES ACTIVITÉS ET INSTALLATIONS INTÉRESSANT LA DÉFENSE (DSND). Les essais nucléaires français dans le Pacifique : faits et conséquences radiologiques. Mission du DSND du 15 au 20 mai 2006 en Polynésie française. DSND, mai 2006

DIRECTION DE LA SÛRETÉ NUCLÉAIRE DÉFENCE (DSND), AUTORITÉ DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE (ASN). Rapport du Comité de liaison pour la coordination du suivi sanitaire des essais nucléaire français. Mai 2007, 75p

EVRARD AS, HÉMON D, MORIN A, LAURIER D, TIRMARCHE M, et coll. Childhood leukaemia incidence around french nuclear installations using a geographic zoning based on gaseous release dose estimates. *Br J Cancer* 2006, **94** : 1342-1347

GAMBARD JP, MITTON N, PIRARD P. Campagne nationale de mesure de l'exposition domestique au radon IPSN-DGS. Bilan et représentation cartographique des mesures au 01 Janvier 2000. Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire. Rapport DPHD/SEGR/LEADS 2000 -14. http://www.irsn.org

GROUPE RADIOÉCOLOGIE NORD-COTENTIN (GRNC). Volume 4 : Estimation des doses et des risques de leucémies associés. Fontenay-aux-Roses, France: Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, Juillet 1999

INSTITUT DE RADIOPROTECTION ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE (IRSN). Tchernobyl, 17 ans après. IRSN, Fontenay-aux-Roses, avril 2003. http://www.irsn.org

INSTITUT DE RADIOPROTECTION ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE (IRSN). Tchernobyl. IRSN, Fontenay-aux-Roses, Collection thématique, 2006a. http://www.irsn.org

INSTITUT DE RADIOPROTECTION ET DE SURETÉ NUCLÉAIRE (IRSN). Avis du Conseil Scientifique de l'IRSN sur les travaux de l'IRSN visant à reconstituer les retombées en France de l'accident de Tchernobyl. IRSN, Fontenay-aux-Roses, Rapport IRSN/CS/01, mars 2006b. http://www.irsn.org

INSTITUT DE RADIOPROTECTION ET DE SURETÉ NUCLÉAIRE (IRSN), INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE (INVS). Exposition médicale de la population française aux rayonnements ionisants. État des lieux pour la mise en place d'un système pérenne d'information sur l'exposition médicale des patients aux rayonnements ionisants. Rapport, 2005, 88p

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE (INVS), INSTITUT DE PROTECTION ET DE SURETÉ NUCLÉAIRE (IPSN). Évaluation des conséquences sanitaires de l'accident de Tchernobyl en France : dispositif de surveillance épidémiologique, état des connaissances, évaluation des risques et perspectives. Rapport, 2000, 75p

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Manmade Fibres and Radon. Lyon: International Agency for Research on Cancer, IARC vol 43, 1988

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma (y)-Radiation, and Neutrons. Lyon: International Agency for Research on Cancer, IARC vol 75, 2000

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Ionizing Radiation, Part II: Some Internally Deposited Radionuclides. Lyon: International Agency for Research on Cancer, IARC vol 78, 2001

JOURDAIN JR, BERNIERE J, BOISSON P, FRANCK D. La radioprotection des travailleurs. Bilan de la surveillance dosimétrique de l'exposition interne en 2003. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses. Rapport DRPH/SDI/2005-19, 2005

LAURIER D, TIRMARCHE M, MITTON N, VALENTY M, GELAS JM, et coll. An update of cancer mortality among the French cohort of uranium miners: extended follow-up and new source of data for causes of death. *Eur J Epidemiol* 2004, **19** : 139-146

PIRARD P, ROBÉ MC, ROY M. Expositions par inhalation du radon atmosphérique. *In* : Le radon de l'environnement à l'homme. Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire. MÉTIVIER H, ROBÉ MC (eds). EDP Sciences, Paris, 1998 : 83-106

RANNOU A, COUASNON O. La radioprotection des travailleurs: bilan 2004. IRSN, Fontenay aux Roses, Rapport DRPH/2005-09, novembre 2005

RANNOU A, GAMBARD JP, BRENOT J. Campagnes de mesure de l'irradiation naturelle gamma et radon en France - Bilan de 1977 à 1990. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses. Rapport SEGR/LEADS/92-10, 1992

RANNOU A, AUBERT B, SCANFF P. Exposition de la population française aux rayonnements ionisants. IRSN, Fontenay-aux-Roses, Rapport DRPH/SER 2006-02, Mars 2006. http://www.irsn.org

ROGEL A, LAURIER D, TIRMARCHE M, QUESNE B. Modelling lung cancer risk associated to radon exposure in the French cohort of uranium miners. *J Radiol Prot* 2002, **22** : A101-A106

ROGEL A, CARRE N, AMOROS E, BONNET-BELFAIS M, GOLDBERG M, et coll. Mortality of workers exposed to ionising radiation at the French national electricity company. *Am J Ind Med* 2005, **47** : 72-82

SUGIER A, HUBERT P. Dans le domaine des rayonnements ionisants, les données dosimétriques existantes sont-elles suffisantes ? *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002, **50** : 13-26

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 1993 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. New York, United Nations, 1993

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume 1, Sources. New York, United Nations, 2000

VACQUIER B, CAER S, QUESNE B, TIRMARCHE M, LAURIER D. Radon exposure and mortality among the French cohort of uranium miners: 1946-1999. Second European International Radiation Protection Association (IRPA) Congress on Radiation Protection, Paris, may 2006

VRAY F, RENAUD P. Évaluation des conséquences dosimétriques des essais aériens d'armes nucléaires en France métropolitaine. Période 1961-1978. IRSN, Fontenay-aux-Roses, Rapport DEI/SESURE 2006-03, mars 2006. http://www.irsn.org

56

Données d'exposition aux champs électromagnétiques

Nous ne disposons d'aucune donnée fiable des niveaux d'exposition de la population générale aux champs électromagnétiques dus aux rayonnements non ionisants, en particulier en ce qui concerne les champs dus aux ELF (*extremely low frequency*), mais aussi ceux liés aux radiofréquences.

Une des seules informations disponibles est le nombre d'utilisateurs de téléphone mobile (près de 49 millions d'utilisateurs, source Afom, 2006).

L'Agence nationale des fréquences (ANFR) développe des expertises sur l'exposition du public aux champs électromagnétiques. L'Agence gère depuis 2001 une base de données de référence qui rassemble les milliers de mesures de rayonnement radioélectrique effectuées par des laboratoires accrédités. Il s'agit de mesures ponctuelles sur site et non de mesures individuelles. L'Agence possède par ailleurs un fichier des stations radioélectriques de toutes natures. L'implantation des stations radioélectriques et des sites de mesure de champs et un accès à la liste des mesures effectuées sont disponibles sur Internet[70].

Il reste que ces données ne concernent que des mesures ponctuelles en un point donné et qu'elles ne reflètent absolument pas l'exposition d'un individu qui évolue tout au long de la journée dans un environnement varié et variable à tout moment. L'exposition individuelle moyenne de la population générale n'est pas à ce jour connue du fait des difficultés de mesure des champs électromagnétiques. Les dosimètres individuels qui sont actuellement en phase de tests devraient permettre la réalisation d'études d'exposition en population générale, au moins dans le champ des radiofréquences. Des études pilotes sont en cours en France, à la demande de l'Afsset.

Ce sont les expositions aux champs électromagnétiques en milieu professionnel qui seront plus largement abordées dans ce chapitre. Il présente les niveaux d'exposition professionnelle aux champs électromagnétiques en

70. www.cartoradio.fr.

fonction des secteurs d'activité industrielle, rappelle les normes et les techniques de mesurage de l'exposition en milieu professionnel. Enfin, une tentative d'évaluation du nombre de personnes potentiellement exposées aux champs électromagnétiques en milieu professionnel en France est proposée.

Exposition aux champs électromagnétiques en milieu professionnel

Il n'est pas aisé d'avoir une vision synthétique des expositions professionnelles aux champs électromagnétiques. En effet, les travaux menés de façon systématique sont peu nombreux, et de réalisation assez récente. Ils ont avant tout été réalisés pour explorer des activités industrielles, repérées comme pouvant être génératrice de fortes expositions (par exemple, les activités de production et de transport de l'énergie électrique) dans le cadre d'études épidémiologiques de cohorte. Quelques études ont exploré de façon plus systématique des professions diverses dans le cadre de recherches portant sur une pathologie particulière, mais tous les secteurs n'ont pas fait, à ce jour, l'objet de campagnes de mesurages systématiques des postes de travail.

Ainsi, les données d'exposition dont nous disposons à travers la littérature internationale concernent surtout les professions exposées à des champs électriques et/ou magnétiques allant des très basses aux moyennes fréquences : de 50 hertz à quelques mégahertz. Quelques études plus ponctuelles se sont intéressées aux activités professionnelles exposées aux radiofréquences soit de 3 mégahertz à quelques gigahertz.

Il est impératif de prendre en compte le fait que toute personne travaillant dans un environnement où il existe un câblage électrique est exposée à un champ électromagnétique, dont le niveau dépendra de la densité du câblage électrique, du nombre de sources, de la distance du sujet à ces sources… Ce type d'environnement constituera donc souvent le niveau de référence, qui permettra ensuite de classer les autres environnements ou tâches professionnels.

Par ailleurs, les divers travaux d'évaluation des expositions aux champs électromagnétiques sont présentés suivant les études sous des unités différentes correspondant à l'évaluation tantôt du champ électrique (en volt par mètre), tantôt du champ magnétique (en ampère par mètre) ou de l'induction magnétique (en tesla), ce qui ne permet pas une comparaison facile. Celle-ci nécessite l'application des règles de conversion.

Enfin, de même qu'en ce qui concerne les expositions chimiques, le niveau d'exposition d'un salarié va dépendre des tâches réalisées et des lieux où sont

réalisées ces tâches sur la durée de son poste de travail. Ainsi, une mesure ponctuelle sur un lieu fixe ne permet pas d'évaluer sa dose d'exposition réelle. Il est donc nécessaire de pouvoir disposer de données individuelles obtenues à l'aide d'un dosimètre individuel. D'une manière générale, l'intensité de l'exposition étant liée à la puissance délivrée, ainsi qu'à la distance de la tâche par rapport à la source et à la durée de la tâche exposante, ces deux aspects sont à prendre en compte dans l'analyse des tâches professionnelles et l'évaluation de l'exposition.

La difficulté, dans le cas de l'exposition professionnelle aux champs électromagnétiques est que l'on se situe souvent en champ proche ; l'exposition du corps peut être très variable suivant la position de travail, et n'être qu'une exposition très localisée à une partie du corps ; dans ces cas, la métrologie doit en tenir compte.

Professions exposées aux très basses fréquences

L'exposition aux très basses fréquences est principalement due aux réseaux d'alimentation électrique, haute, moyenne et basse tension, dont les caractéristiques varient quelque peu d'une région à l'autre. La fréquence est de 50 Hz en Europe avec une tension de 220 volts chez la plupart des abonnés, mais qui est souvent supérieure en milieu industriel, pour respectivement 60 Hz et 110 volts en Amérique du Nord.

A priori, les professions les plus exposées sont :
• celles proches des installations produisant l'énergie électrique (opérateurs et agents de maintenance des centrales électriques) ;
• celles qui travaillent à proximité des installations de transport de l'énergie électrique (monteurs de lignes électriques, électriciens intervenant sur les transformateurs électriques…) ;
• celles qui travaillent à proximité d'installations de fortes puissances (moteurs électriques, soudures électriques, fours électriques de toutes sortes…).

Lorsque l'on analyse les sources bibliographiques, il est nécessaire de tenir compte de l'origine des travaux, suivant qu'ils ont été conduits en Amérique du Nord (60 Hz, 110 volts) ou en Europe (50 Hz, 220 volts), certaines valeurs pouvant de ce fait ne pas être totalement transposables. Dans la littérature scientifique, différents types de mesures sont disponibles. Certaines publications font état de mesures ponctuelles près de sources professionnelles (meuleuse, sèche-cheveux, écran d'ordinateur…), d'autres permettent de repérer des environnements professionnels (par exemple, salle d'opération dans un hôpital) ; enfin, certaines publications donnent des mesures d'exposition pour des emplois donnés rapportés à une journée de travail (TWA) (par exemple, soudeur à l'arc, cuisinier, monteur de lignes…). De ce fait, il

n'est pas toujours facile de pouvoir caractériser l'exposition de groupes de professionnels si l'on ne peut pas disposer de travaux synthétiques (par exemple une matrice emplois-expositions).

Le travail le plus synthétique réalisé pour la gamme de fréquence (50-60 Hz) est celui de Joe Bowman (2000) qui a construit une matrice emplois-expositions à partir :

- de données obtenues auprès de six sources principales dans des cohortes spécifiques, par exemple, les études de cohorte réalisées dans l'industrie de production et de transport de l'électricité (Thériault et coll, 1994 ; Savitz et Loomis, 1995) ou une étude cas-témoin sur les tumeurs du cerveau et les leucémies pour lesquels des mesures sur un échantillon représentatif des salariés suédois ont été effectuées (Floderus et coll., 1993). Floderus et coll. ont construit à partir de cette étude une première matrice emploi-exposition qui sert de base à celle du *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) ;
- de données publiées dans la littérature ;
- de campagnes de mesures réalisées à l'aide de dosimètres portables dans le cadre d'une étude à San Francisco sur les gliomes observés dans six industries présentes dans la région (dans ce cas, il s'agit plutôt de mesures ponctuelles) ou dans une étude des employés de bureau à Seattle.

Cette matrice permet d'attribuer une moyenne arithmétique (et son écart-type) et une moyenne géométrique (et son écart-type) à chaque groupe d'emploi caractérisé par un code SOC (codification des emplois US) rapportées à une journée de travail (TWAs), ainsi que les variances intra et extra-groupes. L'unité de mesure est le tesla (T) caractérisant l'induction magnétique B, elle-même, dans l'air, étant proportionnelle à l'intensité de champ magnétique H, exprimée en ampère par mètre, par la relation $B = \mu o x H$ avec $\mu o = 4 \pi 10^{-7}$.

La même matrice ayant également fait l'objet d'un transcodage en code BOC (codification US également). Le nombre de sujets sur lesquels la mesure a été faite est également porté. Ce travail peut être demandé au NIOSH. Il devrait faire l'objet d'une publication prochaine.

Depuis les premiers travaux de Floderus et coll. (1993) qui ont servi de base à la matrice ELF/MF du NIOSH, la matrice est en cours de remise à jour du fait de nouveaux travaux publiés et du travail réalisé par le groupe d'évaluation des expositions professionnelles mis en place dans le cadre de l'étude Interphone.

Niveaux d'exposition relevés

Pour illustration, le tableau 56.I présente quelques niveaux de mesure observés dans les industries de production et de transport d'électricité et de travaux électriques en général (d'après Deadman et coll., 1996). D'une façon générale, les tâches associées aux expositions les plus élevées dans les activités de production ou de transport de l'électricité sont celles réalisées en salle de

turbine (champ magnétique induit moyen[71] : 7,5 μT) ou sur les pylônes des lignes à haute tension (champ magnétique induit moyen : 11,8 μT) (Renew et coll., 2003).

Tableau 56.I : Niveaux de mesure observés dans les industries de production et de transport électrique et de travaux électriques en général (d'après Deadman et coll., 1996)

Titre de l'emploi	Type d'environnements	Induction magnétique en μT		
		Nombre de sujets évalués	Moyenne arithmétique	Écart-type
Production d'électricité				
Salariés de centrale électrique	Opérateurs en salle de production de centrale hydroélectrique	11	1,56	2,4
	Opérateurs en salle de production de centrale nucléaire	17	0,13	1,35
	Contremaître de centrale hydroélectrique	9	0,50	2,56
	Opérateurs sur des postes électriques d'interconnexion (haute tension : 735 kV)	18	1,78	2,52
	Opérateurs sur des postes électriques de transformation (moyenne tension)	16	1,17	2,44
Monteurs de lignes				
	Haute tension aérienne	12	1,79	2,29
	Tension ≤ 735 V lignes aériennes	18	0,60	1,90
	Lignes domestiques	23	0,83	2,41
Distribution				
	Câbleur	18	1,87	3,13
	Installateurs de compteurs	10	0,42	2,44
	Releveurs de compteurs	14	0,17	1,64
Électriciens				
	Maintenance des équipements en centrales hydroélectriques	20	0,99	2,53
	Maintenance des équipements dans des postes de transformation ≤ 735 V	29	2,36	3,25
	Bâtiment	9	0,87	2,63

71. Il s'agit d'une moyenne géométrique

Le tableau 56.II présente quelques niveaux de mesure observés dans l'industrie électronique et les activités tournant autour de l'électroménager (d'après Bowman, 2000) La fabrication de semi-conducteur est à l'origine d'exposition importante à certains postes de travail ; il en est de même des travaux de réparation, notamment de l'électroménager domestique.

Tableau 56.II : Niveaux de mesure observés dans l'industrie électronique (d'après Bowman, 2000)

Titre de l'emploi	Type d'environnement	Champ électrique en V/m			Induction magnétique en µT		
		Nb de sujets évalués	Moyenne arithmétique	Min-max	Nb de sujets évalués	Moyenne arithmétique	Min-max
Industrie électronique							
Monteurs de composants électroniques	Pulvérisation				2[a]	2,4	1,4-4,3
	Soudure	2[a]	8	8-9	2[a]	0,13	0,13-0,16
	Microélectronique	2[a]	2	0,8-3	3[a]	0,003	0,001-0,006
Ingénieurs et techniciens	Laboratoire laser	4[a]	2	0,6-8	9	1,1	0,2-20
	Laboratoire de normalisation	4[a]	2	0,5-4	4[a]	0,06	0,05-0,07
	Bureau	1	1		1	0,02	
Réparation d'appareils domestiques							
Réparateurs Radio ou TV		11	45	4-110	11	0,63	2,6
Autres professions							
Opérateurs radio					3[a]	0,03	0,02-0,04
Projectionnistes	Arc Xenon	4[a]	1	0-2	7	1,4	0,1-4,5

[a] Il s'agit d'une information à visée uniquement indicative. Ce sont des informations non représentatives, en effet, la publication rapporte des mesures effectuées sur des sujets en nombre restreint.

Le tableau 56.III présente quelques niveaux de mesure observés dans diverses industries manufacturières, notamment pour ceux qui pratiquent les divers types de soudage électrique.

Tableau 56.III : Niveaux de mesure observés dans diverses industries manufacturières

Titre de l'emploi	Type d'environnements	Induction magnétique en μT		
		Nombre de sujets évalués	Moyenne arithmétique	Min-max
Industrie manufacturière				
Soudeurs	TIG			
Soudeurs	Courant alternatif	4 [a]	4,1	2,4-9,0
Soudeurs	Courant continu	4 [a]	0,65	0,4-1,6
Caristes à chariot électrique		9	1,2	0,09-12,5

[a] Il s'agit d'une information à visée uniquement indicative. Ce sont des informations non représentatives, en effet, la publication rapporte des mesures effectuées sur des sujets en nombre restreint.

Des mesures ponctuelles excédant 500 μT ont été mises en évidence près des postes de travail de soudage par résistance, ou par point (notamment sur le côté des machines, près de la boucle de courant) (Herrault et Donati, 2002).

Une étude récente a été réalisée en Suisse et a permis de caractériser les professions typiques des chemins de fer suisses (tableau 56.IV) (Minder et Pfluger, 2001 ; Lörtscher et coll., 2006).

Tableau 56.IV : Niveaux de mesure pour les professions typiques des chemins de fer suisses

Emplois	Moyenne sur une journée de travail (8 h)
Conducteur de train (tout type de motrice)	21 μT
Techniciens de manœuvre de gare de triage	6 μT
Contrôleur	4 μT
Chef de gare	1 μT

Les mesures ont été effectuées sur les différents types de motrices utilisées en Suisse. D'une façon générale, les plus anciennes motrices électriques émettaient des champs plus élevés (induction magnétique maximale mesurée : 215 μT) que les motrices actuelles équipées de moteurs triphasés à induction (induction magnétique maximale mesurée < 0,5 μT).

Le tableau 56.V présente quelques professions, fréquemment répandues dans les populations de femmes (d'après Deadman et Infante-Rivard, 2002), classées suivant les percentiles d'exposition de la moyenne rapportée à un temps de travail hebdomadaire (des plus exposées au moins exposées).

Tableau 56.V : Niveaux de mesure pour des professions féminines classées des plus exposées au moins exposées

Titre de l'emploi	Moyenne arithmétique hebdomadaire (TWAs) en μT	Nombre	Min	Max
Couseuse à la machine industrielle	0,68	36	0,25	1,19
Ouvrière en électronique	0,43	6	0,07	1,0
Cuisinière	0,38	3	0,32	0,49
Ouvrière sur machine textile	0,37	10	0,25	0,47
Responsable de magasin	0,35	8	0,15	1,31
Représentante de commerce	0,32	4	0,12	0,43
75e percentile				
Ouvrière de l'industrie alimentaire	0,22	19	0,10	0,83
Technicienne de laboratoire	0,22	22	0,08	1,45
Employée de commerce	0,20	41	0,10	0,43
Secrétaire	0,19	124	0,08	0,43
Employée de pressing	0,19	5	0,10	0,25
Coiffeuse	0,19	19	0,07	0,43
50e percentile				
Infirmière en services de soins intensifs	0,16	5	0,14	0,20
Assistante dentaire	0,15	5	0,15	0,15
Médecin	0,14	4	0,14	0,14
Technicienne de radiologie	0,14	7	0,14	0,14
25e percentile				
Assistante sociale	0,13	27	0,06	0,38
Employée de banque	0,13	6	0,08	0,22
Professeur de secondaire	0,09	22	0,08	0,15
Ouvrière agricole	0,06	23	0,01	0,20
Maître-nageuse	0,03	4	0,03	0,03

L'intérêt de ce travail réalisé dans le cadre d'une étude portant sur des femmes d'origine très variée est d'avoir présenté des données correspondant à une gamme étendue d'emplois.

Parmi les emplois féminins les plus exposés, ceux mettant en œuvre des machines fonctionnant avec des moteurs électriques sont, comme attendu, les plus exposés (Kelsh et coll., 2003) (couseuse, ouvrière sur machine textile, cuisinière). De façon étonnante, on trouve également dans ce groupe

des représentantes ou des gérantes de magasin. À l'inverse, les métiers de l'agriculture sont parmi les moins exposés.

Il faut remarquer que les valeurs minimales ou maximales relevées suivant les emplois peuvent refléter des niveaux très différents et pourraient correspondre à des expositions individuelles mal représentées par la moyenne. Ainsi, suivant son activité et son environnement personnel de travail, une assistante sociale classée parmi les professionnelles les moins exposées pourrait en fait être exposée comme une cuisinière.

Professions exposées aux moyennes fréquences (50 Hz à plusieurs MHz)

Les moyennes fréquences sont utilisées en particulier dans les procédés d'électrothermie par induction pour leur propriété d'induire un courant électrique producteur de chaleur par effet joule. On trouve ces procédés dans les industries sidérurgique et métallurgique, nécessitant de la chaleur pour fondre, travailler les métaux (four à fusion, formage, soudage et brasage de précision) ; dans l'industrie électronique (génération de plasma, fusion des microcristaux de germanium ou de silicium…) ; dans l'industrie chimique (fusion de matériaux synthétiques …) et dans l'industrie alimentaire (stérilisation, lyophilisation…). Il est à noter que les postes de travail sont souvent relativement éloignés des sources du fait de l'automatisation des procédés. Des alarmes permettent, de plus, de repérer les situations où une personne entre dans une zone dans laquelle la limite maximale est dépassée.

Près de fours à induction (480 Hz-7 kHz), des intensités de champs magnétiques ont été mesurées à des niveaux pouvant atteindre 390 A/m (mesures de champs ponctuelles) à 50 cm du four à induction et 127 V/m à 1,5 m soit respectivement des inductions magnétiques de 490 et 160 μT. Par ailleurs, la mesure du champ induit par l'alimentation électrique 50 Hz était au-dessus de 0,4 μT aux postes de travail de 4 fours à induction sur 5.

Près de machines à forger ou d'appareil de brasage (3,8 kHz-1,25 MHz), des mesures ponctuelles de champ électrique allant jusqu'à 197 V/m à 50 cm ont été relevées.

De même, dans des entreprises de traitement de surface (400 kHz), Floderus et coll. (2002) ont mesuré ponctuellement des champs magnétiques induits de 3,58 μT.

Professions exposées aux champs statiques

Ils sont utilisés dans le domaine médical : les travailleurs exposés sont principalement les opérateurs de matériel à résonance magnétique nucléaire (RMN), qui peuvent être exposés à des inductions magnétiques allant de 0,2 à 3 T, et les chercheurs en imagerie médicale pour lesquels celles-ci peuvent atteindre jusqu'à 10 T.

Dans l'industrie de l'aluminium dans laquelle il est nécessaire de disposer de courants électriques très élevés (jusqu'à 40 000 A) pour alimenter les cuves d'électrolyse, on trouve également des professions exposées à des champs statiques de l'ordre de plusieurs milli-Tesla (Herrault, 2006).

Professions exposées aux radiofréquences

Les populations exposées aux radiofréquences se trouvent essentiellement parmi les professions liées aux radiocommunications et à la télédiffusion, celles-ci mettant en jeu des rayonnements non ionisants dans les bandes de fréquence suivantes (Veyret et coll., 2003 ; Hours et coll., 2005) :
• 3-30 MHz (hautes fréquences ou ondes courtes) : radio CB, radio HF, diathermie ;
• 30-300 MHz (très hautes fréquences ou VHF) : services de sécurité (par exemple, le réseau Tetrapol en France), radio à modulation de fréquence, télédiffusion VHF ;
• 300-3 000 MHz (ultra hautes fréquences ou UHF) : téléphonie mobile, télédiffusion UHF, radiomessagerie (*paging*) ;
• 3-30 GHz (hyperfréquences) : radars, micro-ondes, WiFi, communications satellitaires ;
• 30-300 GHz (extrêmement hautes fréquences) : radar.

La bande de fréquence 3-30 GHz correspond à des longueurs d'ondes décimétriques encore appelées « micro-ondes ». Celles-ci sont utilisées industriellement dans divers emplois mettant en œuvre du chauffage ou du soudage à haute fréquence, ainsi que dans des appareillages médicaux de traitement de la douleur, par exemple certains appareils de diathermie (2,45 GHz).

Nous disposons de très peu de données sur les niveaux d'exposition aux radiofréquences en milieu professionnel. Les professions potentiellement exposées se rencontrent dans les secteurs d'activité suivants :
• le milieu médical : diagnostique (opérateurs d'imagerie médicale) ; thérapeutique : à 50 cm d'un bistouri électrique, des champs électriques pouvant atteindre 248 V/m ont pu être relevés (phases de section ou de coagulation) et des champs magnétiques de 0,13 A/m (0,16 μT) pendant des phases de coagulation ont été mesurées. De Marco et Maggi (2006) ont montré que dans le pire des cas, les mains du chirurgien sont exposées à un champ magnétique de 0,6 A/m (champ électrique : 400 V/m) lors de gestes de section et de 0,8 A/m, lors de gestes de coagulation.
• le milieu des télécommunications : installateurs et maintenance des antennes de radiodiffusion : les expositions des techniciens sont extrêmement variables selon les sites, les tâches effectuées… en particulier, pour les travailleurs s'occupant de la maintenance de stations de forte ou moyenne puissance (VHF/UHF TV, radio) et des stations Hautes fréquences (HF)

(Cooper et coll., 2004). De nombreuses mesures sont en dessous du seuil de détection des appareils, mais lors de certaines tâches des mesures proches des valeurs limites sont observées ; techniciens et opérateurs radio et TV ;
• le milieu de la navigation aéronavale : pilotes d'avion ou de navires ; radaristes ; contrôle aérien ;
• les services de sécurité (police, pompiers…) ;
• les industries, qui utilisent l'effet électrothermique des hautes fréquences : travail du bois (séchage et formage des pièces en bois, collage du contreplaqué…) ; textile ; soudage : suivant la machine sur laquelle travaillaient des soudeurs de matériaux plastiques. Wilen et coll. (2004) ont mesuré des champs électriques dont la moyenne variait de 73 V/m à 177 V/m (valeur extrême : 436 V/m), des champs magnétiques variant en moyenne de 0,14 A/m à 0,49 A/m (valeur extrême : 0,69 A/m) soit respectivement 0,18 µT, 0,62 µT et 0,87 µT ;
• les industries, qui utilisent le chauffage par micro-ondes : en ce qui concerne les applications industrielles, il s'agit de tunnel ou d'enceinte fermée à l'intérieur desquels l'intensité du champ est intense. Les salariés sont éloignés des sources, cependant il peut exister des fuites au niveau des joints de portes ; industrie agroalimentaire (décongélation, déparasitage des céréales…) ; vulcanisation du caoutchouc.

Dans l'industrie alimentaire de détail (commerces alimentaires, restauration collective), une exposition près des fours micro-ondes de cuisine peut être non négligeable.

Techniques de mesure des expositions

Plusieurs auteurs ont montré que le champ électrique et le champ magnétique étaient bien corrélés et qu'il pouvait suffire de mesurer le champ magnétique pour avoir une bonne idée de l'exposition des travailleurs (Cooper et coll., 2004).

Mesures de caractérisation de l'exposition au champ magnétique d'un poste de travail

Des appareils portables ont été fabriqués qui permettent la mesure de la dose totale reçue par le sujet, au plus près, sur le poste de travail, ainsi que les TWAs rapportées au temps de travail sur 8 heures ou hebdomadaire. Ces appareils sont portés au plus près de la poitrine ou des épaules, dans une poche ou un sac. Ils fonctionnent sur le principe de mesures séquentielles (toutes les trois secondes par exemple : le logiciel intégratif estime les plages de temps non mesurées à partir des mesures adjacentes). Ceci permet de calculer un certain nombre de statistiques, d'établir des traductions graphiques de l'exposition et permet de repérer les pointes d'exposition.

Les appareils utilisés sont du type EMDEX II® ou positron®. L'EMDEX II mesure par exemple la fréquence fondamentale dans la bande 40-800 Hz et ses harmoniques dans la bande 100-8 000 Hz. Certains appareils peuvent enregistrer aussi les MF (moyennes fréquences) jusqu'à 1 000 Hz.

Spécificités en ce qui concerne la mesure des expositions radiofréquence

Les dosimètres disponibles les plus courants sont des dosimètres large bande ; ils permettent de mesurer les expositions à des sources homogènes en termes de fréquences. Si l'on veut mesurer plusieurs bandes de fréquence, il faut alors utiliser plusieurs appareils (par exemple, EFA-3 de Wandel et Goltermann (5 Hz-30 kHz), Narda 8 718 (300 kHz-3 GHz), HI-3 702 de Holaday (9 kHz-110 MHz)…).

Les appareils de mesure permettant de mesurer en même temps les radiofréquences dans plusieurs bandes de fréquence sont de mise au point très récente. Plusieurs sont en phases de validation (EME SPY de la société Antennessa, l'ESM-140 de la société Maschek).

Indices utilisés dans le cadre des études épidémiologiques

La plupart des études ont pris en compte plutôt l'exposition au champ magnétique. En effet, autant des solutions techniques existent pour se prémunir des champs électriques, autant la prévention dispose de peu de moyens techniques pour diminuer l'exposition aux champs magnétiques.

Les travaux ont souvent utilisé les moyennes (arithmétiques ou géométriques) pour calculer l'exposition des sujets. Plusieurs travaux ont montré la bonne corrélation qui existait entre les moyennes d'exposition, qu'elles soient arithmétiques ou géométriques, et divers autres indices d'exposition : ils ont souligné l'intérêt qu'il pouvait y avoir à noter la part des mesures qui dépassaient 0,2-0,5 ou 1 μT ou de considérer comme très exposés les sujets dont l'exposition était supérieure au 90^{e} percentile de l'ensemble des expositions observées pour une étude (Sahl et coll., 1994 ; Savitz et coll., 1994 ; Deadman et coll., 1996).

Par ailleurs, la durée d'exposition et la période d'exposition dans le temps doivent bien sûr toujours être prises en compte, d'autant que les professions ont pu évoluer vers une exposition de plus en plus importante, les puissances mises en œuvre étant toujours plus importantes, ou du fait de l'électrification de tâches longtemps manuelles. Cependant, l'inverse peut s'être produit également : des professions qui se caractérisaient par des tâches réalisées à proximité d'outils à moteur se sont éloignées des sources de champs électromagnétiques avec l'automatisation. L'évolution de l'exposition professionnelle dans le temps est cependant très difficile à cerner du fait que la technique de

métrologie des champs électromagnétiques n'est maîtrisée que depuis peu. Une des façons d'évaluer des expositions passées est, quand c'est possible, de faire fonctionner de vieilles installations dans leur condition de fonctionnement de l'époque pour réaliser les campagnes de mesure.

Mesures de prévention

Il est relativement facile d'assurer la protection contre les champs électriques à 50-60 Hz par des écrans appropriés. Une telle mesure ne s'impose que pour les personnes travaillant dans des zones où il existe des champs très élevés et dans lesquelles un blindage des matériels n'a pas permis d'atténuer suffisamment les champs électriques.

En revanche, il n'existe pas de moyen pratique et économique de se protéger contre les champs magnétiques. Lorsque les champs magnétiques sont très intenses, la mesure de protection la plus intéressante consiste à éloigner le plus possible le personnel, l'exposition décroissant avec la distance.

Limites recommandées

Des recommandations de limites (appelées restrictions de base) sont émises par l'ICNIRP (*International Committee on Non-Ionizing Radiation Protection*) pour la protection du public et des professionnels. Ces recommandations ont été reprises dans une directive de l'Union européenne (2004/40/CE) qui devrait être transposée en droit français dans les mois à venir (avant le 30-04-2008). Cette directive transforme les restrictions de base en valeurs limites absolues à ne pas dépasser et les traduit en termes de mesures de réduction à prendre si ces limites sont dépassées. Elle les associe aux principes de gestion et de prévention du risque en milieu de travail tels qu'énoncés dans la Directive cadre 89/391/CEE.

Les recommandations sont fondées sur la nécessité de protéger les individus des effets connus des champs électromagnétiques liés à l'augmentation de température (effets « thermiques »). Ceux-ci apparaissent pour des champs produisant un débit d'absorption spécifique (DAS) pour le corps entier de plus de 4 W/kg. L'objectif des réglementations est d'éviter toute augmentation de température dans les tissus de plus de 1°C.

D'ores et déjà, l'INRS a publié deux notes documentaires qui reprennent les limites de l'ICNIRP (INRS, 2001 et 2003) :

- ND 2184-190-03 pour les champs magnétiques statiques. Les limites recommandées sont basées sur une moyenne pondérée en fonction du temps (TWA) de 200 mT pour l'exposition professionnelle au cours d'une journée de travail, avec une valeur maximale de 2 T ;
- ND 2143-182-01 pour les autres champs.

En ce qui concerne les basses fréquences (de 0 à 100 kHz), la grandeur pertinente est la densité de courant induit dans l'organisme et se mesure en mA/m^2 (rms[72]). La limite en milieu professionnel est de 100 mA/m^2. Cette valeur, difficilement évaluable par elle-même, va correspondre à des limites de champs électriques et magnétiques dépendantes de la fréquence. Pour le 50 Hz, elle va correspondre à un champ électrique à 10 kV/m et à un champ magnétique de 500 µT. En ce qui concerne les hautes fréquences, la mesure pertinente est le DAS. Cette mesure ne pouvant être mesurée, des niveaux de référence dérivés permettent d'apprécier l'exposition aux champs électriques et au champ magnétique (induction magnétique B). Ces niveaux de référence dépendent de la fréquence.

Évaluation du nombre de personnes professionnellement exposées en France aux champs électromagnétiques

Il est extrêmement difficile d'évaluer le nombre de personnes éventuellement exposées à des champs électromagnétiques en France du fait du travail.

L'enquête Sumer (2003)[73] donne un ordre de grandeur des populations exposées en France aux rayonnements non ionisants à travers la question Q.214-3.

Cependant, les chiffres qui suivent doivent être pris avec précaution car la question posée ne fait état que de l'exposition aux rayonnements non ionisants, autres que le rayonnement laser ou les radiations optiques non cohérentes (UV, IR, Visibles). Aucune définition des rayonnements non ionisants n'est donnée, or peu de médecins du travail savent de quoi il s'agit et dans quelle situation ces rayonnements existent ; en particulier, il est difficile de savoir dans quelle mesure l'exposition « banale » liée au courant électrique, notamment pour le matériel informatique, a été prise en compte.

Dans la mesure où il n'existe pas d'autres sources de données, l'enquête Sumer apporte toutefois des éclairages intéressants, notamment sur les secteurs d'activité principalement concernés.

Les estimations réalisées à partir des questionnaires renvoyés par les médecins du travail évoquent un nombre de 205 600 salariés exposés à ces champs électromagnétiques (soit 1,2 % de la population salariale).

En termes de répartition par sexe, il y aurait 3 hommes exposés pour une femme. Parmi les salariés, 37,5 % seraient exposés 20 heures et plus hebdomadaires.

72. rms : *root mean square* (valeur quadratique moyenne)

73. Données disponibles à l'adresse :
http://www.travail.gouv.fr/IMG/pdf/Fiches_naf2003_niveau31.pdf

Plusieurs éléments doivent cependant être pris en compte dans cette évaluation :

• certains secteurs qui apparaissent comme exposés ne regroupent pas la totalité des salariés du secteur, qui peuvent être embauchés dans le cadre d'entreprises dépendant de certains régimes spéciaux et n'ayant pas participé à l'enquête (par exemple, dans les transports ne sont pas pris en compte les salariés des régies autonomes de transport urbain ou les services autonomes portuaires). Il apparaît donc que cette évaluation est certainement sous estimée ;

• la question ne permet pas de distinguer les différents types de champs électromagnétiques et il est de ce fait difficile de cerner le nombre de salariés exposés d'une part aux basses fréquences, d'autre part aux radiofréquences à partir des données par secteurs industriels ;

• du fait de la non-représentativité de certains sous-groupes, la Dares n'a pas donné de chiffres précis pour certaines activités professionnelles ou pour certains emplois ; cependant, au niveau global, les estimations (205 600 personnes) les prennent en compte en partie.

Le tableau 56.VI donne la répartition des effectifs, estimés à partir de l'enquête Sumer, dans les activités économiques exposant le plus grand nombre de personnes aux rayonnements non ionisants (autres que rayonnement laser, UV…).

Tableau 56.VI : Activités économiques exposant le plus grand nombre de personnes (par ordre décroissant des effectifs exposés) (d'après Sumer, 2003)

Secteur d'activité économique	Effectifs exposés	Proportion de salariés exposés (%)
Immobilier, location et services aux entreprises[a]	54 200	1,8
Transports et communications	32 100	2,3
Commerce, réparations automobiles et articles domestiques	18 800	0,7
Administration publique[b]	Chiffre imprécis	Imprécis
Fabrication de matériels électriques et électroniques	12 500	2,7
Santé et action sociale	11 800	0,6
Production et distribution : électricité, gaz et eau	9 400	4,4

[a] Les intérimaires, quels qu'ils soient, sont comptés dans cette catégorie. Cette catégorie comprend la recherche privée et non la recherche publique ; [b] Ce secteur ne contient que les activités de sécurité sociale, de redistribution des revenus, et de gestion des retraites complémentaires

En terme de professions, les familles professionnelles fournissant les plus importants effectifs de salariés exposés aux rayonnements non ionisants sont les ingénieurs de l'informatique (nombre non donné par l'enquête Sumer),

les ouvriers, techniciens, agents de maîtrise des services de maintenance (environ 30 000 salariés), les techniciens, agents de maîtrise des services de *process* (7 100 salariés). Les principales autres catégories de salariés exposés, pour lesquelles l'enquête Sumer signale qu'elles fournissent un grand nombre de salariés exposés, sans toutefois donner de chiffre précis, sont les cadres commerciaux et technico-commerciaux, les employés et techniciens d'assurance, les techniciens de l'informatique, et les ouvriers qualifiés des services de *process*.

Bibliographie

BOWMAN JD, METHNER MM. Hazard surveillance for industrial magnetic fields: II. Field characteristics from waveform measurements. *Ann Occup Hyg* 2000, **44** : 615-633

COOPER TG, ALLEN SG, BLACKWELL RP, LITCHFIELD I, MANN SM, et coll. Assessment of occupational exposure to radiofrequency fields and radiation. *Radiat Prot Dosimetry* 2004, **111** : 191-203

DE MARCO M, MAGGI S. Evaluation of stray radiofrequency radiation emitted by electrosurgical devices. *Physics in Medicine and Biology* 2006, **51** : 3347-3358

DEADMAN JE, INFANTE-RIVARD C. Individual estimation of exposures to extremely low frequency magnetic fields in job commonly held by women. *Am J Epidemiol* 2002, **155** : 368-378

DEADMAN JE, ARMSTRONG BG, THÉRIAULT G. Exposure to 60-Hz magnetic and electric field at a Canadian electric utility. *Scand J Environ Health* 1996, **22** : 415-424

FLODERUS B, PERSSON T, STENLUND C, WENNBERG A, OST A, KNAVE B. Occupational exposure to electromagnetic fields in relation to leukemia and brain tumors: a case-control study in Sweden. *Cancer Causes Control* 1993, **5** : 465-476

FLODERUS B, STENLUND C, CARLGREN F. Occupational exposures to high frequency electromagnetic fields in the intermediate range (> 300 Hz-10 MHz). *Bioelectromagnetics* 2002, **23** : 568-577

HERRAULT J. Les sources de rayonnements électromagnétiques. *In* : 29ème Congrès National de médecine et santé au travail. Masson (ed), 2006, 30 mai 2006- 2 juin 2006, Lyon, 2006 : 414-416

HERRAULT J, DONATI P. Soudage par résistance. Cartographie du champ magnétique et prévention. Cahiers de Notes Documentaires Hygiène et Sécurité du Travail, 2002 3e trimestre, **188** : 43-51

HOURS M, ARAN JM, AZOULAY A, BUSER P, COUTURIER F, et coll. Téléphonie mobile et santé. Rapport d'expertise. Paris, Afsse, 2005

ICNIRP, INRS VF. Guide pour l'établissement de limites d'exposition aux champs électriques, magnétiques et électromagnétiques. Champs alternatifs (de fréquence

variable dans le temps, jusqu'à 300 GHz). Cahiers de Notes Documentaires Hygiène et Sécurité du Travail, INRS 2001 : 19-47

ICNIRP, INRS VF. Guide pour l'établissement de limites d'exposition aux champs magnétiques statiques. Cahiers de Notes Documentaires Hygiène et Sécurité du Travail, INRS 2003 : 5-11

KELSH MA, BRACKEN TD, SAHL JD, SHUM M, ELBI KL. Occupational magnetic field exposures of garment workers: results of personal and survey measurements. *Bioelectromagnetics* 2003, **24** : 316-326

LÖRTSCHER M, LÖRTSCHER E, VOEGELI H, RÖÖSLI M. Measurements and simulations of Electro-magnetic field emissions of the Swiss federal railway rolling stock. Session electromagnetic field. International conference on Environmental Epidemiology and exposure (ISEE/ISEA), Paris, 2006, Sept 2-6

MINDER CE, PFLUGER DH. Leukemia, brain tumors, and exposure to extremely low frequency electromagnetic fields in Swiss railway employees. *Am J Epidemiol* 2001, **153** : 825-835

RENEW DC, COOK RF, BALL MC. A method for assessing occupational exposure to power-frequency magnetic fields for electricity generation and transmission workers. *J Radiol Prot* 2003, **23** : 279-303

SAHL JD, KELSH MA, SMITH RW, ASELTINE DA. Exposure to 60 Hz magnetic fields in the electric utility work environment. *Bioelectromagnetics* 1994, **15** : 21-32

SAVITZ DA, LOOMIS D. Magnetic field exposure in relation to leukemia and brain cancer mortality among electric utility workers. *Am J Epidemiol* 1995, **141** : 123-133

SAVITZ DA, OHYA T, LOOMIS DP, SENIOR RS, BRACKEN TD, HOWARD RL. Correlations among indices of electric and magnetic field exposure in electric utility workers. *Bioelectromagnetics* 1994, **15** : 193-204

THÉRIAULT G, GOLDBERG M, MILLER AB, ARMSTRONG B, GUÉNEL P, et coll. Cancer risks associated with occupational exposure to magnetic fields among electric utility workers in Ontario and Quebec, Canada, and France : 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1994, **139** : 550-572

VEYRET B, ARAN JM, BOLOMEY JC, BUSER P, HOURS M, et coll. Téléphonie mobile et santé. Rapport d'expertise. Afsse, Paris, 2003

WILEN J, HÖRNSTEN R, BJERLE P, WIKLUND U, STENNSSON O, et coll. Electromagnetic field exposure and health among RF plastic sealer operators. *Bioelectromagnetics* 2004, **25** : 5-15

57

Expositions aux perturbateurs endocriniens

L'évaluation des risques liés aux expositions aux mélanges de polluants ou aux contaminants de l'environnement d'origine anthropique ou naturelle est rendue souvent très difficile notamment en raison du manque de données sur les expositions.

Les progrès accomplis ces vingt dernières années dans le domaine de la chimie analytique ont permis de rendre détectables et quantifiables dans les principaux compartiments environnementaux un très grand nombre de molécules issues de la chimie. Les techniques d'extraction et de purification modernes favorisent l'analyse de traces et les méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse sont devenues particulièrement sensibles et sélectives (Pichon et coll., 2001). En conséquence, les limites de détection et de quantification ayant très nettement diminué, la liste des contaminants détectés dans l'eau, l'air ou les aliments ne cesse de s'allonger. Les méthodes disponibles permettent maintenant à de nombreux laboratoires d'accéder assez aisément, mais non sans un coût significatif, aux principales familles de polluants. La fiabilité de mesures est largement dépendante des conditions d'assurance qualité et de contrôle qualité mises en œuvre autour des techniques analytiques.

Des difficultés subsistent néanmoins vis-à-vis de l'extraction des molécules polaires, de l'analyse de traces sur les solides ou de la nanopollution de l'air. Aucune stratégie analytique validée n'existe pour affronter le problème que constitue déjà l'impact sanitaire de la dispersion environnementale des nanomolécules et nanotechnologies.

L'interprétation qui doit alors être donnée aux résultats des analyses, dans la démarche d'évaluation des risques sanitaires ou environnementaux, est devenue complexe car il est indispensable de prendre en compte non seulement les effets des molécules individualisées mais impérativement ceux liés aux mélanges de polluants détectés à des concentrations de l'ordre du ppb (*part per billion)* ou du ppt (*part per trillion*).

Parallèlement aux progrès des méthodes de détection physico-chimiques, les méthodes globales d'évaluation des effets biologiques se sont développées

permettant *in vivo* ou *in vitro* de mesurer les niveaux de pollutions toxiques notamment dans les milieux aquatiques. Des démarches parallèles sont apparues entre l'écotoxicologie et la pharmaco-toxicologie qui tendent à se rejoindre depuis quelques années. Seuls les tests biologiques sont en mesure de donner une réponse concernant les éventuels effets additifs, synergiques ou antagonistes des molécules en mélange. Les recherches portent sur les voies de métabolisation, de transfert et d'interaction au niveau cellulaire des molécules et mélanges de molécules indésirables.

Évaluation de la contamination environnementale

Les études portant sur l'évaluation de la contamination environnementale, doivent impérativement suivre un raisonnement global portant aussi bien sur l'analyse des différentes sources d'émission que sur les transferts inter-compartiments. L'origine des dangers suit le schéma complexe du cycle de vie environnemental des produits (figure 57.1).

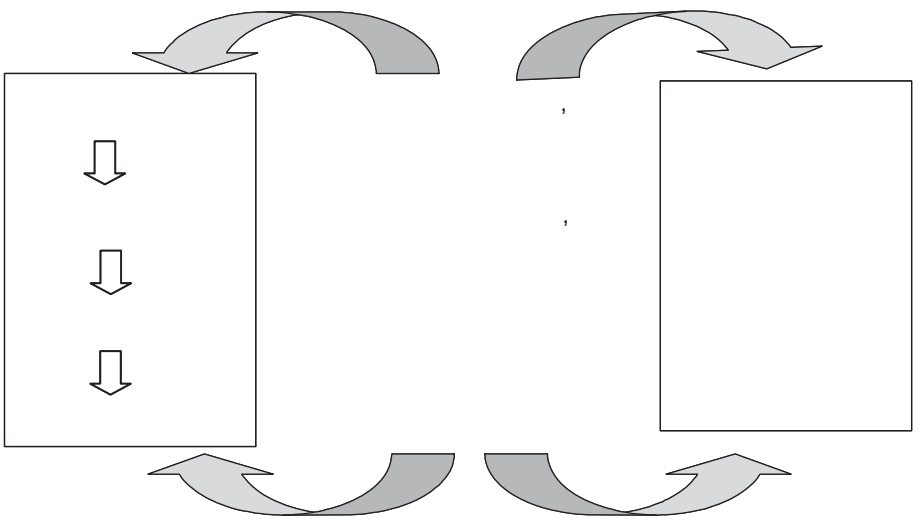


Figure 57.1 : Schéma de la diffusion des dangers dans les divers cycles de vie des produits de consommation

Toutes les activités humaines génèrent des déchets et contaminations et, lorsque l'inquiétude porte sur des nano ou microtraces de substances chimiques, il n'existe pas d'activité industrielle, agricole, de transport ou domestique qui puisse garantir une absence de relargage environnemental. Rappelons toutefois que tous les xénobiotiques toxiques ne sont pas nécessairement d'origine synthétique. Il n'est donc plus possible de suggérer des cloisonnements

simplistes entre la pollution des eaux ou des sols ou entre les activités de type agricoles, industrielles ou urbaines et seule l'analyse complète de l'exposition de l'individu considéré prend un sens.

Nature des émissions

Les pollutions ponctuelles sont liées en particulier aux rejets des effluents des stations d'assainissement des eaux usées urbaines ou industrielles, aux rejets des collecteurs d'eaux pluviales, aux déversoirs des eaux d'orage, aux rejets des centrales de production d'électricité et de retraitement des déchets nucléaires, aux lixiviats des décharges d'ordures ou aux zones ponctuelles d'épandage des boues ou déjections animales contaminées. Sont également considérées dans cette catégorie les zones d'impact des émissions gazeuses industrielles et des incinérateurs. À l'échelle individuelle, il sera nécessaire de considérer certains postes de travail industriels mal équipés ou protégés. Des accidents ou des déversements volontaires sont également à inscrire au tableau de ce genre d'émission en particulier concernant les transports (maritime, routier, ferroviaire, eaux pluviales des aéroports).

Les pollutions diffuses sont, par nature, plus difficiles à caractériser.

Les sols sont essentiellement influencés par des épandages volontaires (boues, pesticides, engrais), des décharges d'ordures et des retombées des émissions aériennes.

Les eaux superficielles ou souterraines reçoivent le résidu du lessivage des sols et des surfaces imperméabilisées par la pluie (pesticides, hydrocarbures, métaux, azote, phosphore…), les transferts par l'air et les aérosols. Elles transportent des éléments minéraux présents naturellement dans les sols rencontrés (arsenic, fluor, radon…) ainsi que des molécules dissoutes, des colloïdes, des particules inertes ou vivantes et des complexes.

L'air dilue et diffuse une grande quantité de molécules parmi les plus volatiles et résistantes aux rayonnements ultra-violets et leurs produits de transformation ainsi que les aérosols et les particules contaminés. L'air intérieur, non seulement sur le lieu de travail mais aussi dans les transports, les établissements recevant du public et dans l'habitat, s'est révélé une source importante d'exposition à des pollutions diverses. Le tabagisme passif est un exemple de ce type de contamination.

Ainsi, concernant les expositions, c'est le raisonnement en budget espace-temps qui importe puisque les organismes seront soumis tout au long de chaque journée à des apports de contaminants très variés par ingestion, inhalation, adsorption ou contact.

Concernant les produits industriels ou manufacturés les multiples transferts se produisent via la grande consommation des produits d'usage domestique

(produits d'entretien, mobilier, colles et peintures, pesticides…), les substances et matériels à usage professionnel sur le lieu de travail, les médicaments, les produits de diagnostic et les cosmétiques, l'alimentation (pesticides, nitrates, toxines …) et via tous les déchets contaminant les sols, les eaux et l'air.

Concernant l'eau potable, les filières de traitement qui utilisent des ressources d'eaux superficielles largement contaminées (rivières, retenues, lacs), réduisent déjà fortement (dans les zones géographiques qui en ont les moyens) la charge polluante pour respecter les normes en vigueur en matière de pesticides et matières organiques. Néanmoins, les textes réglementaires (Directives européennes et Code de la santé publique) ne peuvent imposer des normes pour l'ensemble des molécules suspectées d'effets indésirables. Le coût analytique correspondant serait immense et les contrôles correspondants ne seraient pas effectués. Par ailleurs, même si le contrôle de la qualité des eaux potables est, en Europe au moins, effectué au point d'usage, l'eau rendue conforme aux normes en sortie de filière de traitement va ensuite subir un transport et un stockage au contact de matériaux pouvant relarguer des molécules à l'état de trace (plomb, plastifiant, cuivre). Cette évolution de la contamination des produits de consommation se retrouve également pour les produits alimentaires pouvant être contaminés au niveau de la production par l'irrigation et les divers intrants agricoles mais également au cours de la distribution et des stockages au contact des emballages jusqu'au moment de la consommation.

L'accroissement de la population urbaine mondiale conduit inévitablement à une concentration géographique des rejets des eaux usées sur un faible nombre d'usines d'assainissement qui déversent leurs effluents dans les rivières ou la mer constituant ainsi des sites de contamination majeurs. La chaîne alimentaire se charge ensuite de disperser largement les dangers au sein de la biosphère (Prevedouros et coll., 2004). Par nature, les traitements d'assainissement des eaux usées sont essentiellement fondés sur des mécanismes de biodégradation développés pour métaboliser des rejets organiques naturels. La chimie moderne couplée à la notion de « tout à l'égout » incitant les individus à jeter tous leurs déchets liquides sans distinction dans les évacuations a modifié la situation puisque la majorité des filières de traitement d'assainissement (lorsqu'elles existent et qu'elles sont adaptées et bien gérées) ne sont pas capables d'éliminer certaines molécules issues de la chimie moderne à un niveau dénué de tout risque biologique. Il en va de même avec les boues issues du traitement et non incinérées. La réutilisation des eaux usées pour l'irrigation ou même pour la production d'eau potable comme en Namibie, pose le problème de la fiabilité et de l'efficacité des filières technologiques d'assainissement pour ne pas exposer les consommateurs à des niveaux de pollution inacceptables. La ville de Paris produit une petite partie de son eau potable à partir d'eau de Seine prélevée à un point situé en aval du rejet d'une très grosse station d'épuration des réseaux d'égouts de l'agglomération parisienne.

Liste de polluants

Les caractéristiques physico-chimiques des molécules vont largement influencer leur devenir environnemental. La diffusion sera liée en particulier à la volatilité, le coefficient de partage octanol/eau, l'hydrosolubilité, la biodégradabilité, la stabilité à la lumière caractérisant le devenir au sein des hydrosystèmes, la pénétration et la diffusion dans les sols, l'accumulation dans la chaîne alimentaire et la métabolisation. Le devenir au sein des systèmes de traitement et de dépollution est dépendant des technologies disponibles qui sont basées sur l'adsorption (charbon actif, résines, floculation), l'oxydation (rayonnements UV, ozone, chlore, couplage avec des catalyseurs…), la destruction thermique, la biodégradation (boues activées, biofilms sur supports filtrants, lagunes…) et la rétention membranaire (osmose inverse, nanofiltration).

Le classement des molécules en cause peut se faire selon plusieurs critères :
• par famille d'usage : combustibles, pesticides, plastifiants, solvants, médicaments, cosmétiques, détergents… ;
• par famille chimique : organochlorés, hydrocarbures, métaux… ;
• par effets toxique ou biologique : perturbateur endocrinien, génotoxique, cancérogène, mutagène, allergisant… ;
• par action chimique de la molécule (alkylant, agoniste de récepteurs…) ;
• par effet cellulaire (nécrose, apoptose, génotoxicité, troubles de la réparation).

Concernant les effets toxiques, certaines molécules se retrouvent partagées en inter-classement.

Excepté pour les situations accidentelles et les expositions professionnelles et compte tenu du caractère chronique des expositions, il est impossible de mesurer avec fiabilité la nature et les quantités de composés chimiques environnementaux ayant pu influencer l'organisme sur l'ensemble de sa vie et entraîner l'initiation et la promotion des cancers. Par ailleurs, alors que la situation l'exige, il est également très complexe de prédire un effet global issu d'une exposition à des molécules dont les effets biologiques simultanés sont interdépendants comme par exemple dans le cas des molécules à la fois classées mutagènes et perturbatrices endocriniennes ou pour des mélanges de résidus de médicaments.

Exemple des molécules à effets perturbateurs endocriniens

La problématique des nano- et micropolluants à effets perturbateurs endocriniens (PE) dans l'environnement est un exemple très illustratif et particulièrement associé au thème des cancers hormono-dépendants. Les premiers travaux publiés font rapidement état de relations possibles entre les contaminations par des molécules PE et ces cancers sans toutefois pouvoir en quantifier la part de responsabilité.

La préoccupation est largement internationale et des avis officiels ont été émis par de nombreuses instances nationales ces dernières années (Conseil supérieur d'hygiène publique de France, CPP Ministère chargé de l'environnement, Académie des sciences, Programme santé environnement) et internationales (Union européenne, US *Environmental Agency* USEPA (EDSTAC), Conseil européen des industries chimiques-CEFIC, OCDE, *American Water Works Association* – AWWARF...). La commission des communautés européennes cite en 2001 au moins 124 substances suspectes prioritaires (CCE, 2001).

La problématique sur ce sujet s'est développée à partir des observations initiales réalisées dans les divers écosystèmes aquatiques sur la faune vivant en liaison directe ou indirecte avec des eaux contaminées. Que ce soit vis-à-vis des poissons, des oiseaux, des batraciens ou des mammifères, la chaîne alimentaire contaminée a provoqué des phénomènes de perturbation significatifs sur la reproduction et le développement et des malformations des organes sexuels (Campbell et Hutchinson, 1998 ; Amaral Mendes, 2002).

Même si la plupart des études ont porté sur des aspects liés à l'eau, il importe toutefois de ne pas focaliser cette thématique sur l'eau potable qui ne contribue certainement que pour une part minoritaire aux expositions humaines dans les pays développés disposant de filières de potabilisation modernes et adaptées.

Lorsque le thème de la pollution par les PE est abordé, l'eau est toujours évoquée en premier car elle est intimement associée à la vie et sa fragilité, elle est un excellent solvant, elle recueille les rejets principaux qui arrivent par les eaux d'égouts, les eaux pluviales et les lixiviats de décharge et les effets toxiques des PE sont avérés à partir de nombreuses observations réalisées sur des animaux vivant dans ou au dépend des milieux aquatiques.

Toutefois, les expositions se font également par l'alimentation ou les cosmétiques et focaliser l'attention sur l'eau comme « récepteur » permet également de faire oublier les raisons et les sources qui génèrent cette pollution des milieux naturels.

Le terme de perturbateurs endocriniens est employé depuis les années 1990 et les premières publications sur les produits organostanneux et le diéthylstilbestrol datent des années 1970-1980. Une nette augmentation du nombre de publications sur le sujet s'est produite depuis 1993-1994.

Les PE sont des substances exogènes qui, par interaction simple ou multiple avec le système endocrinien, induisent des effets nocifs sur les organismes et/ou leur descendance. Ils produisent des interactions avec la production, le stockage, le transport, la diffusion, les récepteurs, l'élimination des hormones.

Les molécules responsables sont alors définies par leur action de perturbation biologique et non par leurs familles chimiques. Étant donné qu'elles agissent à des très faibles doses dans la gamme du ppb au ppt, le cas des micropolluants est alors parfaitement concerné.

Parmi les composés PE se trouvent des contaminants d'origine naturelle (hormones, phytoestrogènes) et d'origine anthropique (phytosanitaires, résidus de médicaments, retardateurs de flamme, plastifiants, HAP, plomb, organostanneux…).

La liste de molécules à effets PE avérés est très large et ne cesse de s'agrandir. Lorsque l'on examine les molécules identifiées comme présentant des effets PE *in vitro* ou *in vivo*, il est aisé de constater que ce sont des polluants qui ont été déjà largement identifiés dans l'environnement depuis longtemps (tableau 57.I). Cette pollution est donc relativement et malheureusement classique mais ce sont les effets nouveaux identifiés qui augmentent l'inquiétude.

Tableau 57.I : Liste incomplète de molécules identifiées comme présentant un potentiel perturbateur endocrinien

Pesticides	Acetochlor, Alachlor, Aldrin, Allethrin, Amitrol, Atrazine, Carbaryl, Chlordane, Chlofentezine, p,p'-DDE, DDT, Dieldrin, Dicofol, Endosulfan, Éthylène thiourée, Fenarimol, Fenbuconazole, Fenitrothion, Fenvalarate, Fipronil, Heptachlor, Heptaclor epoxide, Iprodione, Kepone, Ketoconazole, Lindane, Linuron, Malathion, Mancozeb, Maneb, Methomyl, Methoxychlor, Metribuzen, Mirex, Nitrofen, Nonachlor, Oxychlordane, Pentachloronitrobenzene, Permethrine, Procymidone, Prodiamine, Pyrimethanil, Sumithrin, Tarstar, Thiazopyr, Thiram, Toxaphene, Tributylétain, Trifluralin Vinclozolin, Zineb, Ziram (T)
Divers	Butyl-hydroxyanisole, Phtalates, Benzophenone, Bisphenol A, Benzo(a)pyrene, Carbendazim, Éthane-diméthane-sulfonate, Perfluoroctane sulfonates, Alkyphénols, Resorcinol, Styrène dimères, trimères, Cd, Pb, Hg
Organohalogénés persistants	1,2-dibromoéthane, Chloroforme, Dioxines et furanes, Octachlorostyrene, PCBs, PBDEs, Pentachlrophenol, TBBPA

En complément des dangers liés au risque associé à chaque molécule individualisée, le problème des mélanges ouvre une gamme d'interrogations majeures car il est impossible de prédire sans évaluation biologique directe les éventuels effets d'addition, de synergie ou d'antagonisme entre molécules d'autant plus que certains produits sont accumulables dans le corps via notamment le squelette ou les masses grasses (Kortenkamp, 2007).

L'embryon est déjà exposé *in utero* puis subit des expositions plus ou moins massives à tous les stades de sa vie. Il n'existe pas suffisamment d'éléments permettant d'évaluer la réversibilité potentielle des effets lorsque l'exposition est réduite ou supprimée. Cette incertitude associée à la peur des cancers et des troubles sexuels et du développement fait que les consommateurs expriment, surtout dans les pays développés, une forte inquiétude vis-à-vis de ce risque.

Les PE interagissent par liaison directe aux récepteurs induisant des effets agonistes (éthinylestradiol, nonylphenol) ou antagonistes (tamoxifen, p,p'-DDE)

ou par action indirecte par la modification de la biosynthèse, du métabolisme, de l'élimination et/ou de la disponibilité des hormones naturelles.

L'analyse de ces composés dans les compartiments environnementaux fait appel à toutes les techniques d'analyse de trace aussi bien pour les composés minéraux qu'organiques (Kuch et Ballschmitter, 2001). C'est du côté des modèles biologiques que des efforts considérables ont été effectués et restent à accomplir. *In vitro*, les essais sont menés sur des lignées cellulaires ou sur des levures avec ou sans transformations pour mesurer l'affinité sur les récepteurs nucléaires aux hormones, la transcription ou la prolifération cellulaire (Jugan et coll., 2007). *In vivo*, les tests sont réalisés sur mammifères, poissons, oiseaux, reptiles, amphibiens, invertébrés (Ankley et coll., 1998 ; Andersen et coll., 1999). Les mesures portent par exemple sur le développement, la maturation et la malformation des organes génitaux, la reproduction, les quantités d'hormones circulantes ou la production de vitellogénine. L'OCDE coordonne les actions de normalisation pour définir les meilleurs modèles *in vivo* permettant l'évaluation des effets PE.

La majorité des études porte sur les perturbateurs estrogéniques mais la littérature est très limitée sur les autres systèmes endocriniens et en particulier celui lié aux hormones thyroïdiennes.

Concernant les mélanges de molécules, des études suggèrent de considérer plutôt une additivité des effets qu'une réelle synergie. Néanmoins, les auteurs soulignent l'importance de cette approche toxicologique nouvelle délicate et complexe qui nécessite un véritable investissement indispensable (Kortenkamp et Alenburger, 1999 ; Cizmas et coll., 2004 ; Monosson, 2005).

Tableau 57.II : Exemples de familles de molécules à effets perturbateurs endocriniens et de leurs sources potentielles de diffusion dans l'environnement

Famille chimique	Sources potentielles	Exemples
Phtalates	Plastiques, cosmétiques	Dibutyl phtalate
Alkylphénols	Détergents, plastiques, pesticides	Nonylphenol
Retardateurs de flamme	Mousses pour les mobiliers, tapis, équipements électroniques	Polybromodiphényls (PBDE)
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	Sources de combustion : fumée de cigarette, émissions des moteurs diesels, incendies	Benzo(a)pyrène
Polychlorobiphényls	Transformateurs électriques	PCB, Arochlor
Anciens pesticides	Résiduels de stockage, pollution rémanente	DDT, dieldrine, chlordane
Pesticides actuels	Agriculture, nettoyages urbains, jardins particuliers	Voir liste tableau 56.I
Dérivés phénoliques	Désinfectants, plastiques, cosmétiques	Bisphénols A, parabens, halogéno-phénols

La gestion d'un tel risque passe par un ensemble de mesures très souvent évoquées mais longues à mettre en place au niveau international. Ces mesures portent sur la réduction des intrants végétaux, la protection des denrées alimentaires et de l'eau potable contre les substances relarguées par les emballages et contenants (tableau 57.II). Des précautions doivent être prises vis-à-vis de la fabrication des jouets, des objets en contact avec la bouche, des vêtements, des matériels médicaux contre tout risque de diffusion de substances indésirables.

En conclusion, excepté dans le cas des radioéléments ou dans des situations de contamination massive ponctuelle, il n'est pas possible, en l'état des connaissances de décrire avec précision et de quantifier les liens entre la présence de mélanges de micropolluants dans les différents compartiments de l'environnement et l'apparition des divers cancers auxquels se consacre ce travail. Face à l'ensemble des questions posées et aux lacunes en matière d'évaluation des risques liés à l'exposition aux mélanges de faibles doses de nano et micropolluants sur une vie entière, un défi majeur est posé à l'ensemble de la chaîne de l'évaluation des risques et aux responsables en charge de la mise en œuvre des politiques de gestion.

Bibliographie

AMARAL MENDES JJ. The endocrine disrupters: a major medical challenge. *Food Chem Toxicol* 2002, **40** : 781-788

ANDERSEN HR, ANDERSSON AM, ARNOLD SF, AUTRUP H, BARFOED M, et coll. Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals. *Environm Health Persp* 1999, **107** : 89-108

ANKLEY G, MIHAICH E, STAHL R, TILLITT D, COLBORN T, et coll. Overview of a workshop on screening methods for detecting potential (anti-) extrogenic chemicals in wildlife. *Environ Toxicol Chem* 1998, **17** : 68-87

CAMPBELL PM, HUTCHINSON TH. Wildlife and endocrine disrupters: requirements for hazard identification. *Environm Toxicol Chem* 1998, **17** : 127-135

CCE (COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES). Communication sur la mise en oeuvre de la stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens. COIM (2001) 262 final

CIZMAS L, MCDONALD TJ, PHILLIPS TD, GILLESPIE AM, LINGENFELTER RA, et coll. Toxicity characterization of complex mixtures using biological and chemical analysis in preparation for assessment of mixture similarity. *Environm Sci Technol* 2004, **38** : 5127-5133

JUGAN ML, LÉVY-BIMBOT M, POMÉRANCE M, TAMISIER-KAROLAK S, BLONDEAU JP, LÉVI Y. A new bioluminescent cellular assay to measure the transcriptional effects of

chemicals that modulate the alpha-1 thyroid hormone receptor. *Toxicol In Vitro* 2007, **21** : 1197-1205

KORTENKAMP A. Ten years of mixing cocktails - a review of combination effects of endocrine disrupting chemicals. *Environm Health Persp* 2007, **115** (suppl 1) : 98-105

KORTENKAMP A, ALTENBURGER R. Approaches to assessing combination effects of oestrogenic environmental pollutants. *Sci Tot Environm* 1999, **233** : 131-140

KUCH HM, BALLSCHMITER K. Determination of endocrine-disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC-(NCI)-MS in the picogram per liter range. *Environm Sci Technol* 2001, **35** : 3201-3206

MONOSSON E. Chemical mixtures: considering the evolution of toxicology and chemical assessment. *Environm Health Persp* 2005, **113** : 383-390

PICHON V, DELAUNAY-BERTONCINI N, HENNION MC. Dernières évolutions dans la préparation d'échantillons liquides pour l'analyse par chromatographie en phase liquide. *Spectra Anal* 2001, **221** : 16-21

PREVEDOUROS K, JONES KC, SWEETMAN AJ. Estimation of the production, consumption, and atmospheric emissions of pentabrominated diphenyl ether in Europe between 1970 and 2000. *Environ Sci Technol* 2004, **38** : 3224-3231

Principaux constats et propositions

Pour l'évaluation des expositions aux agents chimiques et physiques, diverses bases de données ont progressivement été mises en place en France à l'initiative de différents organismes, pour décrire la qualité des milieux et des lieux de vie.

Concernant l'air, on dispose de plusieurs sources d'information : l'inventaire des émissions établi par le Citepa, la banque de données de la qualité de l'air gérée par l'Ademe qui rassemble les résultats des mesures de polluants effectuées par les associations agréées de surveillance de la qualité de l'air et enfin la base de données sur la qualité de l'air intérieur constituée par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur.

Concernant les eaux, on dispose de la base nationale de données Sise-Eaux et Sise-Baignades qui collige, sous l'égide de la Direction générale de la santé, les informations relatives à la qualité des eaux destinées respectivement à la consommation humaine et aux baignades.

Concernant les sols, on note les bases de données Basol, Basias et OQS ayant trait aux sites pollués par des activités industrielles, de services et agricoles.

Pour les milieux de travail, on peut s'appuyer sur les enquêtes Sumer menées par les médecins du travail et sur les bases Colchic et Orfila (qui contient les compositions des préparations les plus dangereuses…).

Il convient d'enrichir ces bases de données, le cas échéant d'en développer de nouvelles et surtout d'en faciliter l'accessibilité et de les doter systématiquement d'une démarche d'assurance qualité garantissant la fiabilité des données recueillies tout en faisant état de leurs limites de validité. Une réflexion s'impose pour une meilleure utilisation de ces bases afin d'apprécier la contribution de chaque milieu à l'exposition des populations.

À l'échelle individuelle, les mesurages personnalisés sont à encourager afin d'améliorer l'estimation des expositions. Couplés au descriptif du cadre et du mode de vie des individus ainsi que de leur budget espace-temps, ils permettent en outre de rechercher les déterminants de ces expositions. Cette étape s'avère le préalable indispensable à l'élaboration de questionnaires d'exposition adéquats utilisables dans un cadre épidémiologique. En effet, il faut constater qu'actuellement l'évaluation des expositions constitue le point faible de la plupart des travaux menés en épidémiologie environnementale sur des risques à long terme, notamment de cancer. L'amélioration de ces outils doit être une priorité ; de leur qualité dépendront la quantification des risques sanitaires correspondants et l'établissement de relations doses-réponses valides.

Une mention spéciale doit également être faite à la biosurveillance qui a le mérite de fournir une estimation intégrée de l'exposition des individus et qu'il est nécessaire d'intensifier, en particulier en milieu professionnel. Ce sont les biomarqueurs d'exposition et d'effets précoces infracliniques qui sont en particulier à développer.

Les efforts consacrés à la modélisation des phénomènes de dispersion des polluants dans les milieux sont à poursuivre et il semble pertinent de développer des modèles multi-media d'évaluation des expositions humaines.

S'agissant des polluants atmosphériques, une attention particulière doit être portée aux particules ultra-fines et à la caractérisation physico-chimique des particules. Les expositions aux pesticides *via* les différents milieux d'apport sont à documenter, de même que les expositions aux champs électromagnétiques en population générale.

Principaux constats et perspectives concernant l'exposition aux perturbateurs endocriniens

La liste des molécules suspectes d'effets perturbateurs endocriniens ou dont les effets sont avérés est très importante et présente une grande diversité de familles chimiques aussi bien organiques que minérales.

La persistance et la résistance à la dégradation ayant été recherchées pour l'élaboration de certaines molécules pour des raisons économiques, techniques ou sécuritaires (plastifiants, PCB, retardateurs de flamme…), il en résulte inévitablement un impact environnemental et un franchissement des barrières d'élimination peu ou pas adaptées.

Les doses biologiquement actives sont très faibles et comparables à celles retrouvées dans certaines sources d'exposition environnementales.

Les effets biologiques sont multiples et parfois simultanés (clastogènes, mutagènes, perturbateurs hormonaux …).

Les synergies, additivités, antagonismes ainsi que la bioaccumulation compliquent la prédiction des effets biologiques.

Les raisonnements en matière d'analyse des risques doivent se faire à partir d'intégrations vie entière.

Les sources d'exposition sont extrêmement diversifiées.

Les milieux aquatiques sont largement contaminés mais ce sont aussi ceux qui sont le plus étudiés et la contamination globale de la ration alimentaire journalière est encore mal évaluée. Il en est de même pour de nombreux objets de notre vie quotidienne. Les apports aériens et aéroportés restent encore largement à analyser.

Face aux éléments justifiant les inquiétudes sur la causalité micropollution/cancers, les débats majeurs qui se déroulent sur ce sujet nécessitent une grande objectivité reposant sur des résultats scientifiques validés.

Le travail ne peut donc déboucher que sur une série de recommandations portant essentiellement sur les besoins en matière de recherche et d'acquisition de données.

Les propositions d'action peuvent être regroupées en 8 grands chapitres.

Premièrement, réaliser, renforcer et améliorer les actions et les moyens liés au Plan national santé-environnement et ses déclinaisons régionales et notamment :
• réduire les émissions aériennes de substances toxiques d'origine industrielle ;
• améliorer la qualité de l'eau potable en préservant les captages des pollutions ponctuelles et diffuses ;
• limiter les pollutions des eaux et des sols dues aux pesticides et certaines substances potentiellement dangereuses ;
• mieux connaître les déterminants de la qualité de l'air intérieur et renforcer la réglementation ;
• renforcer les capacités d'évaluation des risques sanitaires des substances chimiques dangereuses et développer des outils d'évaluation ;
• réduire les expositions professionnelles aux agents CMR ;
• former de jeunes chercheurs et enseignants chercheurs en santé environnement et développer le potentiel humain.

Deuxièmement, promouvoir la recherche permettant de renforcer la connaissance sur les expositions :
• réaliser une structure humaine et technique dédiée à la recherche et au développement axé sur l'évaluation du risque dans cette thématique ;
• renforcer le potentiel de recherche sur tous les volets des sciences analytiques adaptées à la problématique et identifier les molécules nouvelles présentant un niveau de danger significatif.

Troisièmement, développer des démarches toxicologiques nouvelles adaptées à la situation de l'exposition aux mélanges de composés à l'état de trace. Ceci devrait ressembler à une stratégie d'éco-toxico-pharmacologie adaptée capable de décrire les mécanismes d'action, les passages transbarrières ou encore les interactions cellulaires.

Quatrièmement, favoriser les études épidémiologiques. Les recherches de causalité et les études rétrospectives sont très difficiles. Il faut donc aider les équipes de recherche en épidémiologie dans le domaine santé-environnement à structurer ou innover pour promouvoir des méthodes adaptées à l'étude des relations entre l'exposition aux mélanges de micropolluants et les cancers.

Cinquièmement, mesurer les expositions :
• renforcer le développement d'outils et de méthodes analytiques adaptées à la mesure des faibles traces dans les matrices environnementales (eaux, boues, sols, air) et biologiques ;

• favoriser les programmes d'étude destinés à acquérir un maximum de données sur la présence et les concentrations en polluants indésirables dans l'environnement et l'alimentation de classes de consommateurs types ;
• développer des capteurs et des analyseurs permettant des suivis en continu ou semi-continu à un prix acceptable ;
• développer des modèles biologiques globaux capables d'être associés, de compléter voire de remplacer les méthodes d'analyses physico-chimiques instrumentales.

Sixièmement, créer une échantillothèque environnementale permettant des études rétrospectives. À l'image de ce qui est réalisé dans d'autres pays européens, réaliser sur la base d'une stratégie d'échantillonnage adaptée à l'ensemble de la métropole et des territoires d'outre-mer, une collecte périodique et un stockage d'échantillons des principaux compartiments environnementaux.

Septièmement, favoriser la fusion et/ou l'interrogation facilitée des bases de données avec un accès aisé pour les équipes de recherche spécialisées. Il existe de nombreuses bases de données sur la pollution de l'environnement et cette richesse est sous-exploitée.

Huitièmement, poursuivre les efforts sur les programmes d'autorisations de mise sur le marché de molécules nouvelles et participer activement aux commissions et groupes de travail européens portant sur ce thème.

Ceci ne peut être rendu possible que par un investissement significatif permettant d'assurer la présence d'experts dans ces commissions et groupes, de leur donner les moyens et l'aide aux déplacements, de former de jeunes experts capables de prendre la relève.

XII

Questions posées par l'évaluation quantitative des risques aux faibles doses

58

Exemples des rayonnements ionisants et des dioxines

L'objet de ce chapitre est de fournir une illustration des questions posées par l'approche d'évaluation quantitative des risques sur la base d'exemples issus de la présente expertise. Nous avons retenu deux exemples de cancérogènes, les rayonnements ionisants et les dioxines et composés voisins, pour lesquels des données épidémiologiques de qualité suffisante existent pour la modélisation de la relation dose-réponse. Ce chapitre résume les données disponibles, et discute des problèmes rencontrés, en cherchant à expliciter les hypothèses et approximations sous-jacentes à la démarche. Il aborde pour l'essentiel les problèmes posés par l'extrapolation et dans une moindre mesure ceux posés par la transposition des résultats obtenus dans une population humaine à une autre population et enfin par l'analogie, en particulier pour ce qui concerne les rayonnements ionisants. Pour faciliter le parallèle entre les deux exemples, la discussion a été focalisée sur l'évaluation du risque tous cancers, sans considérer de site de cancer spécifiquement.

Rayonnements ionisants

L'existence d'effets stochastiques radio-induits a été démontrée par de nombreuses études expérimentales et épidémiologiques. Les études épidémiologiques ont porté sur des populations et des modes d'exposition très variés : expositions médicales (thérapeutiques ou diagnostiques), suivi des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki, expositions professionnelles (radiologues, travailleurs de l'industrie nucléaire, mineurs d'uranium…), expositions accidentelles (Tchernobyl), expositions environnementales (radon domestique…). Les résultats de ces études sont régulièrement évalués et synthétisés par des comités scientifiques tels que l'Unscear (*United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*) (Unscear, 2000) ou le Comité BEIR (*Biological Effects of Ionising Radiations*) (NRC, 2005). Certaines de ces études, disposant de données d'exposition et sanitaires fiables, ont permis de mettre en évidence l'existence de relations exposition-réponse ou

dose-réponse. Néanmoins, des questions persistent sur la validité de ces relations en deçà du domaine où les effets sont observés (extrapolation) (Brenner et coll., 2003) et sur l'applicabilité de ces relations pour des populations différentes de celle dans laquelle elles ont été établies (transposition) (Hubert, 2003).

Les effets stochastiques dépendent de nombreux facteurs : dose, nature du rayonnement (particules alpha, rayonnements bêta, gamma, X, neutrons), faible/fort transfert d'énergie linéique, voie d'exposition (inhalation, ingestion, irradiation externe), débit de dose (dose aiguë, fractionnée, chronique), partie du corps irradiée (corps entier, sensibilité, latence selon l'organe), facteurs individuels (sexe, âge, comportements tels que le tabagisme). La plupart des résultats épidémiologiques proviennent de populations ayant reçu des expositions externes, corps entier, et sur une courte période. Des hypothèses sont alors nécessaires (analogie) pour appliquer les relations dose-réponse estimées à des populations soumises à des expositions de type différent (exposition chronique, contaminations internes par ingestion ou inhalation…).

Depuis les années 1920, une solide doctrine de radioprotection s'est développée au plan international. La Commission internationale de protection radiologique (CIPR) a été créée en 1928. Elle s'appuie sur la synthèse des connaissances acquises en radiobiologie, en biologie moléculaire, en cancérologie et en épidémiologie, mais également sur de nombreux autres éléments (acceptabilité, précaution, coût...) pour définir des recommandations qui sont ensuite transformées en normes de protection (ICRP, 1991). Des indicateurs synthétiques ont été élaborés dans un but de gestion en radioprotection. Ces indicateurs (détriment sanitaire, risque vie entière) reposent sur de nombreuses hypothèses, en particulier sur l'extrapolation des fortes doses aux faibles doses, sur l'analogie d'expositions ponctuelles à des expositions prolongées, et sur la transposition entre différentes populations. Ces hypothèses sont plus ou moins explicites (IPSN, 2002), l'objectif étant d'obtenir des indicateurs applicables à toute population, intégrant les différents effets (mortalité par cancer, qualité de vie, effets héréditaires potentiels) et les différents types d'exposition. On peut souligner les points suivants :

- pour prendre en compte les différents types de rayonnements ionisants et les différences de sensibilité entre organes, des coefficients de pondération d'efficacité des rayonnements (W_R) et de sensibilité tissulaire (W_T) ont été élaborés. Le concept de dose efficace intègre ces différentes pondérations ;
- pour appliquer les résultats obtenus à niveaux de dose élevés à des doses faibles, il a été fait le choix de l'hypothèse de l'absence de seuil dans la relation dose-réponse (ICRP, 2006) ;
- l'application d'un coefficient réducteur de l'effet des rayonnements ionisants (DDREF, *Dose and Dose Rate Effectiveness Factor*) de 2 est proposé pour estimer l'effet des rayonnements délivrés à faible dose (< 200 mSv) et/ou à faible débit de dose (< 100 mGy/h) (ICRP, 1991) ;

• aucune cohorte n'a aujourd'hui été suivie jusqu'à extinction (c'est-à-dire jusqu'au décès de tous les individus la composant). L'estimation du risque sur la vie entière repose donc sur l'hypothèse d'un excès de risque constant sur toute la durée de vie.

Sur le plan scientifique, de nombreuses incertitudes persistent, qui justifient la continuation des travaux de recherche en cours, en particulier sur les effets des expositions chroniques à faibles doses et sur les effets des expositions internes (Gourmelon et coll., 2005 ; Alpha-Risk, 2006).

Extrapolation aux faibles doses

De nombreuses études montrent une augmentation du risque de cancer avec la dose au-delà de 100 mSv (Unscear, 2000). En dessous de ce niveau, les effets des rayonnements ionisants ne sont pas démontrés, mais les risques associés représentent un enjeu majeur de santé publique dans la mesure où la population générale est soumise, en grande majorité, à de faibles doses. Notons que l'extrapolation à partir des résultats observables (plus de 100 mSv) vers les faibles doses se fait sur une distance relativement courte, inférieure à deux ordres de grandeur au maximum.

Une récente revue de la littérature concluait à l'absence de preuve d'une augmentation significative pour les doses inférieures à 100 mSv reçues à l'âge adulte (de Vathaire, 2005). Comme les risques associés à ces niveaux de dose sont faibles, les variations des taux de base de cancer et l'existence de facteurs confondants peuvent rendre ces risques indétectables. Ainsi, peu d'études ont montré des risques significatifs pour des doses inférieures à 100 mSv (Brenner et coll., 2003). Un cas particulier est l'exposition *in utero*, pour laquelle une étude anglaise de grande taille (regroupant plus de 80 % de l'information disponible) a montré une augmentation du risque de cancer de l'enfant associé aux expositions médicales *in utero* à partir de 10 mSv (Wakeford et Little, 2003). La cohorte des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki a permis une analyse de la relation dose-réponse sur des intervalles de dose restreints (tableau 58.I). Pour des doses inférieures à 110 mSv, la relation n'est plus significative pour l'ensemble des cancers solides, mais le risque relatif par unité de dose reste très similaire et l'analyse ne suggère pas de diminution de la relation dose-réponse aux faibles doses (Preston et coll., 2003). Une relation similaire est observée sur des données d'incidence (figure 58.1).

Sur la base des résultats de l'étude des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki, les modèles s'ajustant le mieux aux données sont un modèle linéaire pour les cancers solides et un modèle linéaire-quadratique pour les leucémies. Ces deux modèles présentent des variations du coefficient de risque avec l'âge au bombardement et avec l'âge atteint (Preston et coll., 1994 et 2004).

Tableau 58.I : Excès de risque relatif de mortalité par cancers solides sur des intervalles de doses restreints chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki (d'après Preston et coll., 2003)

Intervalle de dose (Sv)	Excès de risque relatif par Sv[a] (écart-type)	Significativité[b] (p)
0-0,050	0,93 (0,85)	0,15
0-0,100	0,64 (0,55)	0,30
0-0,125	0,74 (0,38)	0,025
0-0,150	0,56 (0,32)	0,045
0-0,200	0,76 (0,29)	0,003
0-0,500	0,44 (0,12)	< 0,001
0-1	0,47 (0,10)	< 0,001
0-2	0,54 (0,07)	< 0,001
0-4	0,47 (0,05)	< 0,001

[a] Excès de risque relatif par Sv estimé pour les deux sexes confondus, pour un âge à l'exposition de 30 ans et un âge atteint de 70 ans ; [b] Test unilatéral d'un excès de risque relatif par Sv égal à zéro

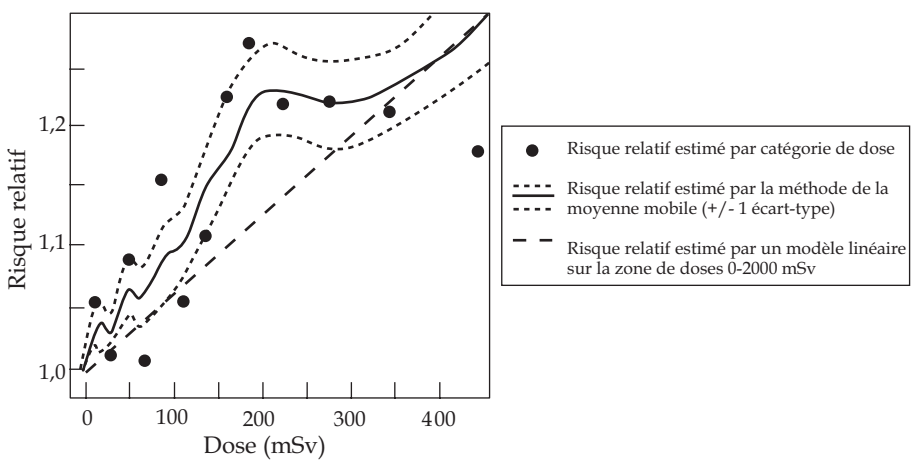


Figure 58.1 : Risque de cancers solides estimé chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki exposés à des doses faibles de radiation (par rapport à un individu non exposé) (d'après Brenner et coll., 2003)

Les points représentent les estimations ponctuelles de risque relatif par catégorie de dose (placés à la moyenne de dose de chaque catégorie). La courbe en trait plein représente le risque relatif estimé par moyenne mobile (courbes en pointillés : +/– 1 écart-type). La droite représente l'estimation du risque relatif par un modèle linéaire à partir des données dans la zone 0-2 000 mSv. L'ensemble des estimations repose sur les taux de cancers par âge pour les années 1958 à 1994, moyennés sur la durée de suivi et le sexe.

D'autres résultats récents viennent renforcer la connaissance des effets aux faibles doses. Une étude internationale de la mortalité par cancer a été effectuée sur plus de 400 000 travailleurs de l'industrie nucléaire de 15 pays.

Cette étude montre une augmentation significative du risque de décès par cancers solides associée à l'exposition externe aux rayonnements durant l'activité professionnelle. Au total, environ 2 % des décès par cancer du sein de la population étudiée pourraient être attribués à ces expositions (Cardis et coll., 2005). D'autres études conjointes récemment publiées confirment l'existence d'une association entre l'exposition au radon dans les habitations et le risque de cancer du poumon (Darby et coll., 2005 ; Krewski et coll., 2005). Ces dernières études fournissent des résultats significatifs directement sur les populations concernées, à des niveaux d'exposition faibles.

Néanmoins, malgré la cohérence de ces résultats, de nombreuses incertitudes persistent sur les effets des rayonnements ionisants aux faibles doses. La supposition d'une relation linéaire repose sur l'hypothèse d'une réponse autonome et individuelle des cellules, directement proportionnelle à la dose. Durant ces dernières décennies, plusieurs phénomènes biologiques nouveaux ont été mis en évidence, qui viendraient s'ajouter au mécanisme de cancérogenèse classiquement établi. Des exemples de relations supra-linéaires ont été montrés expérimentalement, compatibles avec des mécanismes d'interactions cellulaires aux faibles doses, tels que le « *bystander effect* » ou l'instabilité génomique, ou avec l'existence de sous-populations hypersensibles aux rayonnements ionisants. Des relations sub-linéaires peuvent également être supposées, sur la base de l'existence d'un seuil de dose ou de phénomènes d'hormésis reposant sur la stimulation aux faibles doses des mécanismes de réparation de l'ADN ou du système immunitaire. Ces phénomènes sont encore très mal connus, et leur impact aux faibles doses pourrait s'exercer dans un sens (relation supra-linéaire) ou dans l'autre (relation sub-linéaire) (Brenner et coll., 2003 ; Brenner et Sachs, 2006).

Deux rapports viennent d'être publiés en France (Tubiana et coll., 2005) et aux États-Unis (NRC, 2005), qui aboutissent à des positions opposées quant à l'extrapolation des risques aux faibles doses (Tubiana et coll., 2006 ; Brenner et Sachs, 2006). Le rapport des Académies de médecine et des sciences françaises souligne la faiblesse des résultats épidémiologiques aux faibles doses et l'existence de nombreux phénomènes biologiques dont l'impact aux faibles doses n'est pas quantifiable actuellement. Pour ses auteurs, les connaissances scientifiques ne permettent pas de justifier le modèle d'extrapolation linéaire aux faibles doses et les incertitudes actuelles ne permettent pas d'évaluer les risques aux faibles doses de manière fiable (Tubiana et coll., 2005). Le rapport de l'Académie des Sciences américaine, quant à lui, s'appuie principalement sur l'analyse des résultats épidémiologiques. Il conclut qu'en l'état des connaissances actuelles, le modèle d'extrapolation linéaire aux faibles doses apparaît comme l'hypothèse la plus raisonnable et que les connaissances disponibles sur les effets d'autres phénomènes biologiques aux faibles doses ne permettent pas de remettre en cause cette conclusion (NRC, 2005).

Transposition entre populations

Dans le domaine des rayonnements ionisants, de nombreuses études épidémiologiques ont été effectuées au sein de populations différentes. Les résultats de ces études ont permis d'établir des relations entre la dose reçue et l'effet, sous la forme de coefficients de risque par unité de dose ou de modèles de relation dose-réponse, directement sur des populations humaines. Les incertitudes associées à la transposition d'une relation dose-réponse à une autre population sont donc a priori faibles. Ainsi, l'utilisation d'une relation dose-réponse *ad-hoc* ne nécessite pas de transposition inter-espèce. En revanche, la détermination des coefficients de dose (permettant de passer d'une exposition à une dose à un organe donné) repose souvent sur des résultats d'expérimentation, notamment pour ce qui concerne les contaminations internes (Eckerman et Ryman, 1993 ; ICRP, 1999).

Des transpositions restent nécessaires en particulier pour des expositions spécifiques. Par exemple pour l'inhalation de radon, l'évaluation des risques a longtemps dérivé d'études sur des populations de mineurs, qui ne fournissaient pas de résultats sur les femmes ou sur l'effet des expositions durant l'enfance (NRC, 1999). C'est pourquoi des études ont récemment été lancées également en population générale (Laurier et coll., 2001 ; Darby et coll., 2005 ; Alpha-Risk, 2006).

D'autre part, les taux de base de cancer peuvent varier de façon très importante entre différentes populations (Parkin et coll., 2003). Par exemple, la population japonaise présente des taux de cancer du sein ou du poumon nettement plus faibles que ceux de la population européenne ou américaine. La question de la transposition des coefficients de risque issus de l'étude des survivants de Hiroshima et Nagasaki s'est donc posée (Hubert, 2003). Selon que l'on considère un modèle d'excès de risque relatif (l'excès de risque associé à l'exposition est proportionnel au taux de base) ou un modèle d'excès de risque absolu (l'excès de risque associé à l'exposition s'ajoute au taux de base dans la population considérée), les résultats pourront être très différents pour ce qui est de la projection du risque sur la vie entière et en ce qui concerne le transfert entre des populations présentant des taux de base différents. Les synthèses des connaissances effectuées par l'Unscear présentent systématiquement les deux estimateurs. L'Unscear considère aujourd'hui que l'excès de risque est relatif pour les cancers solides et absolu pour les leucémies (Unscear, 2000). Néanmoins, des exceptions pourraient exister pour certains cancers spécifiques, par exemple le cancer du poumon (Pierce et coll., 2005).

Analogie entre types d'expositions aux rayonnements ionisants

Différents types d'exposition aux rayonnements ionisants doivent être distingués. Dans le cas d'une exposition externe (rayonnement gamma ou X), la dose reçue par chaque organe est en lien direct avec l'énergie délivrée. La

relation dose-réponse peut alors être estimée sans étape intermédiaire. En revanche, pour ce qui concerne l'exposition interne (incorporation de radionucléides par inhalation, ingestion), il est nécessaire de connaître le spectre et le devenir des radionucléides incorporés (demi-vie, biocinétique…). L'estimation de la dose implique de connaître précisément la localisation et le temps de résidence des radionucléides dans l'organisme. Ces données sont estimées à partir de modèles biocinétiques, construits le plus souvent à partir de résultats obtenus sur les animaux, qui prédisent le devenir des radionucléides après incorporation. Ces modèles sont sujets à des incertitudes qui influent sur la précision du calcul dosimétrique. Ainsi, des transpositions animal-homme peuvent donc également exister dans le domaine des rayonnements ionisants, en particulier lors de l'élaboration des coefficients de dose associés à l'incorporation de radionucléides.

L'efficacité biologique de chacun des types de rayonnements a été estimée sur la base des résultats expérimentaux et épidémiologiques disponibles (ICRP, 1991). Dans le but d'établir des indicateurs synthétiques des effets des rayonnements ionisants utilisables en radioprotection, des facteurs de pondération des différents types de rayonnements ont été estimés. Ainsi, pour une même dose absorbée, l'efficacité biologique d'une exposition alpha est ainsi considérée 20 fois supérieure à celle d'une exposition gamma. L'utilisation des facteurs de pondération permet de considérer la dose délivrée à un organe donné exposé à différentes sources d'irradiation. Néanmoins, de nombreuses incertitudes existent sur l'efficacité biologique relative des différents types de rayonnements ionisants. Par exemple, les recherches actuelles sur les effets des expositions au radon suggèrent des facteurs de pondération très inférieurs à 20 (Marsh et coll., 2002) ainsi que des variations importantes selon l'organe considéré. L'évaluation quantitative des risques devrait donc, lorsque cela est possible, s'appuyer sur une relation dose-réponse *ad hoc* (même type d'exposition et dose à l'organe pertinent pour le cancer considéré).

Il est depuis longtemps considéré que, pour une même dose cumulée, l'effet d'une exposition aiguë aux rayonnements ionisants est supérieur à celui d'une exposition chronique. Un coefficient réducteur de 2 avait été proposé par la CIPR pour l'estimation du risque de cancers solides au sein d'une population exposée à faible débit de dose (< 100 mGy/h) (ICRP, 1991). Néanmoins, les études effectuées récemment au sein de populations exposées de façon chronique (cohorte des riverains de la rivière Tetcha en Oural (Krestinina et coll., 2005), étude conjointe internationale des travailleurs de l'industrie nucléaire de 15 pays (Cardis et coll., 2005), indiquent l'existence d'une relation dose-réponse, avec des excès de risque relatif par unité de dose cohérents avec ceux obtenus chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki. L'Académie des Sciences américaine a récemment proposé une valeur de 1,5 au lieu de 2 pour ce coefficient de réduction des effets aux faibles doses et débits de dose (NRC, 2005).

Facteurs modifiants de la relation dose-réponse

De plus en plus de résultats épidémiologiques confirment l'importance des facteurs modificateurs de la relation entre la dose et le risque de cancer, tels que l'âge à l'exposition, le délai depuis l'exposition ou le débit de dose. Les récentes analyses de la mortalité de la cohorte des survivants des bombardements de Hiroshima et de Nagasaki ont confirmé une diminution du coefficient de risque par Sv avec l'âge à l'exposition, mais également une diminution du risque relatif par Sv avec l'âge atteint (Preston et coll., 2003) (figure 58.2).

Un tel effet avait déjà été mis en évidence pour le risque de leucémie radio-induit chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki (Preston et coll., 1994) ou chez les enfants traités par radiothérapie (de Vathaire et coll., 1995). Une forte diminution du risque de cancer du poumon avec le délai depuis l'exposition apparaît également chez les mineurs d'uranium (NRC, 1999 ; Tirmarche et coll., 2003).

La prise en compte de ces facteurs modifiants dans les modèles est importante dans l'évaluation des risques de cancers aux faibles doses de rayonnements ionisants. Les modèles correspondants permettent un meilleur ajustement des coefficients de risque aux caractéristiques des individus de la population considérée. De plus, ces modèles permettent de considérer l'historique de l'exposition des individus, et pas seulement leur exposition cumulée à un moment donné.

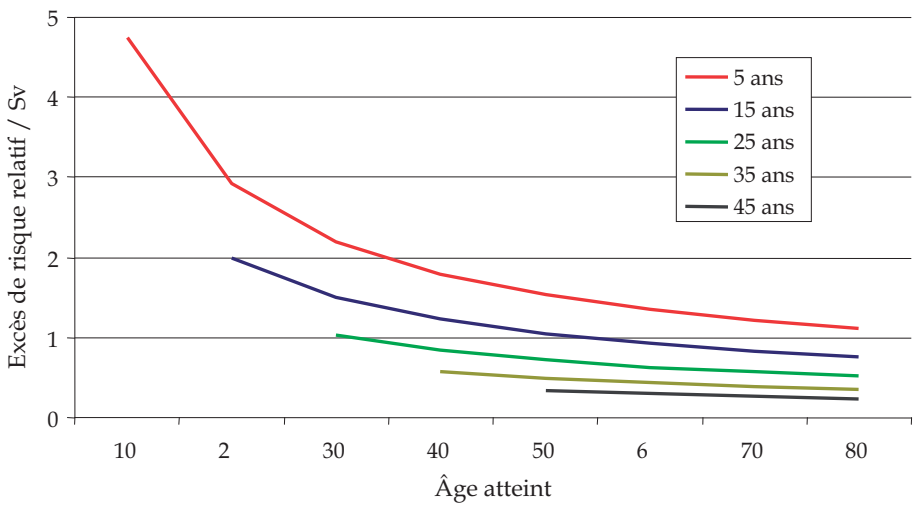


Figure 58.2 : Excès de risque de décès par cancer solide par Sv en fonction de l'âge à l'exposition et de l'âge atteint chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki (d'après Preston et coll., 2003)

Prise en compte de l'hétérogénéité des niveaux d'exposition

Les évaluations quantitatives des risques fournissent en général une estimation du nombre global de cas attribuables à une exposition donnée. Dans le domaine des rayonnements ionisants, les expositions individuelles peuvent être très variables au sein d'une même population. De plus, comme indiqué précédemment, l'incertitude liée aux extrapolations augmente aux très faibles doses. Il est donc important, lorsque cela est possible, de segmenter la population en différents niveaux de dose et d'effectuer une évaluation de risque pour chacune de ces sous-populations (IPSN, 2002). Ceci devient encore plus pertinent lorsqu'une partie de l'exposition est d'origine naturelle. Il est alors important pour faciliter l'interprétation des résultats de segmenter les expositions et d'identifier la part du risque attribuable aux expositions qu'il est possible de réduire. Ceci est par exemple le cas dans l'évaluation du risque de cancer du poumon attribuable à l'exposition domestique au radon (Pirard et Hubert, 2001 ; Catelinois et coll., 2006).

Dioxines

Pour mémoire, la modélisation des données de cancérogenèse animale *in vivo* pour la 2,3,7,8-TCDD (dioxine de Seveso ou TCDD) est présentée en détail dans l'expertise collective Inserm sur les dioxines (Inserm, 2000). Dans la mesure où il n'y a pas eu de développement significatif depuis cette publication, le lecteur est invité à s'y reporter.

Pour l'accident de Seveso (1976), les dosages sériques effectués sur les populations étudiées étaient jusque récemment limités en nombre (482 dosages pour 45 369 sujets des trois zones d'exposition, 52 dosages pour 118 775 sujets de la zone de référence) (Bertazzi et coll., 2001). Des dosages sanguins ont toutefois été faits entre 1996 et 1998 sur des échantillons recueillis en 1976 chez les 981 femmes étudiées dans la cohorte « *Seveso Women Health Study* » (SWHS) (Warner et coll., 2002) mais les résultats disponibles portent uniquement sur le cancer du sein et la modélisation de la relation dose-réponse est à ce stade préliminaire. Quoi qu'il en soit, l'exposition pondérée moyenne dans les deux zones les plus exposées à Seveso est 25 fois moindre que dans les cohortes américaines et allemandes de la méta-analyse de Starr (2001) (voir paragraphe « Approche sans seuil : résultats »).

Les données de suivi de la cohorte « *Ranch hand* » de soldats de l'armée américaine ayant manipulé des phénoxy-herbicides contaminés par des dioxines lors de la guerre du Vietnam n'ont pas été modélisées pour la relation dose-réponse, car ne montrant pas d'excès de risque de cancer pour des localisations multiples (Akhtar et coll., 2004).

Seules les études qui ont été conduites en milieu professionnel sur la mortalité par cause des travailleurs de l'industrie chimique ont donné lieu à des modélisations de la relation dose-réponse, rendues possibles par la qualité des données d'exposition disponibles : dosages sériques de TCDD pour des effectifs conséquents, associés à un travail solide de reconstruction des expositions par élaboration d'une matrice emploi-exposition. Au final, il est possible d'estimer une exposition et une dose cumulée pour chacun des sujets de ces cohortes.

On considère ici la TCDD et les TEQ (unité de toxicité relative pour les composés similaires à la dioxine, définie comme la quantité de TCDD qui produirait la même toxicité que le mélange de ces composés ; le principe de calcul est détaillé dans le chapitre sur les expositions du présent ouvrage). Les questions soulevées par l'approche TEQ sont discutées plus loin.

Extrapolation aux faibles doses

Deux approches sont utilisées pour estimer les risques de cancer liés à de faibles doses de dioxines. Pour l'US-EPA (*United States Environmental Protection Agency)* et dans les publications des épidémiologistes présentées ci-dessous, les données observées sont compatibles avec une absence de seuil d'effet et toute dose de dioxine est responsable d'un excès de risque. Dans l'approche toxicologique, retenue notamment par l'OMS, ce sont les considérations mécanistiques qui priment et il est admis sur cette base qu'il y a un seuil de dose en deçà duquel il n'y a pas de risque cancérogène. La logique scientifique des deux approches est fondamentalement différente, mais rien ne permet de démontrer que l'une est plus valide que l'autre (Bard, 2006).

Relation dose-réponse sans seuil : la méthode de l'US-EPA

Dans la méthode employée par l'US-EPA (*United States Environmental Protection Agency*, 2003) ainsi que dans les méta-analyses de Starr (Starr, 2001) et de Crump et collaborateurs (Crump et coll., 2003), les données du domaine observable sont modélisées. Après test d'adéquation du modèle, les estimations centrales et des intervalles de confiance à 95 % sont extrapolées jusqu'à un niveau de dose correspondant à un excès de risque spécifié (voir figure 58.3). Ce dernier, appelé point de départ (PDD ici ; *Point of departure* ou *POD*) doit se situer près de la limite du domaine observable et dépend donc de la puissance de l'étude. Celle-ci peut autoriser par exemple un PDD à 1 % (Dose effective 1 % ou DE_{01}), 5 % (Dose effective 5 % ou DE_{05}) ou autre. On peut partir de l'estimation centrale ou de la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le risque et dans ce cas retenir la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la dose effective ($LIDE_{xx}$), qui est en général le PDD retenu. Des tests statistiques peuvent être conduits sur le comportement du ratio ($DE_{xx}/LIDE_{xx}$) entre estimation centrale et limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la dose

effective afin d'évaluer jusqu'à quel point les données disponibles justifient les estimations du modèle pour un niveau de réponse donné.

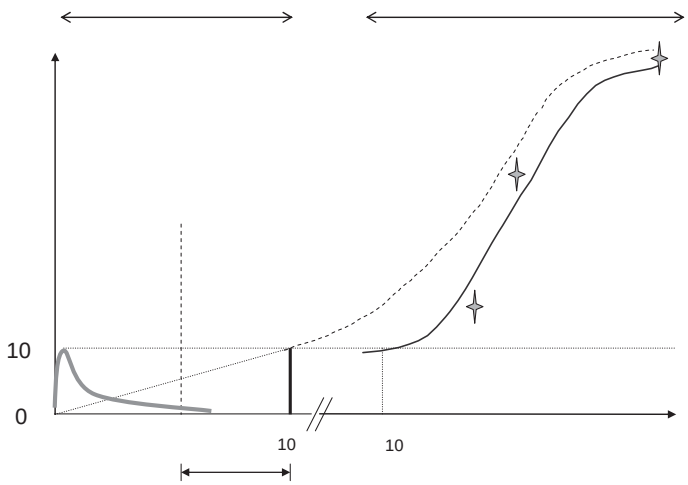


Figure 58.3 : Méthode d'estimation du risque à faible dose proposée par l'US-EPA

Adapté de (US-EPA, *United States Environmental Protection Agency*, 2003). DE_{10} : dose effective correspondant à un excès de risque fixé dans cet exemple à 10 % ; $LIDE_{10}$: limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la dose. L'exposition des populations est indiquée par le trait épais, ici selon une distribution log-normale.

Si l'on retient le principe d'une relation dose-réponse sans seuil (cancérogènes mutagènes ou génotoxiques), la dose repère retenue est extrapolée linéairement à l'ordonnée à l'origine, sauf si les données disponibles et les résultats de la modélisation justifient l'usage d'un modèle différent. Dans le cas d'une extrapolation linéaire à partir du PDD, la pente est alors $0{,}10/LED_{10}$ si le PDD choisi est la $LIDE_{10}$. Le RR_{DE10} (risque relatif pour une dose égale à DE_{10}) est estimé par :

$$RR_{DE_{10}} = 0{,}9 + \frac{0{,}1}{R(0)}$$

où R(0) est le risque de base. Le risque absolu est obtenu en multipliant le risque relatif par R(0). Les difficultés méthodologiques spécifiques aux données continues sont discutées dans le rapport de l'US-EPA (US-EPA, 2003). À l'équilibre (*steady-state conditions*), on peut calculer la charge corporelle à partir de l'exposition et vice-versa en utilisant l'équation :

$$DE_{01}(\text{ng/kg charge corporelle}) = DE_{01}(\text{ng/kg/j}) \times ½ \text{ vie}/\ln(2) \times f$$

où f est la biodisponibilité (posée à 50 % pour la TCDD présente dans l'alimentation et 100 % pour les autres voies d'exposition).

Approche sans seuil : résultats

La méta-analyse de Starr (2001) a été effectuée sur trois cohortes de travailleurs de l'industrie chimique, deux en Allemagne, une aux États-Unis, en se basant sur les données de l'étude originelle de cette dernière (Fingerhut et coll., 1991). La dosimétrie utilisée était la charge corporelle moyenne en concentration dans les lipides. À travers une estimation du taux standardisé de mortalité (SMR), il conclut que les données de ces trois études groupées montrent un risque accru de décès par cancer pour une exposition au niveau du bruit de fond. Ces données sont compatibles, sur la base d'un test d'adéquation, avec une absence d'effet cancérogène de l'exposition à la TCDD dans ces cohortes.

Crump et collaborateurs (2003) ont conduit une méta-analyse des données des trois cohortes déjà citées. Les données utilisées sont présentées au tableau 58.II. Il est important de noter que les données de la cohorte NIOSH (*National Institute for Occupational Safety and Health*) ne sont pas, contrairement à l'analyse de Starr, celles dont fait état la publication originelle (Fingerhut et coll., 1991) mais comportent des données d'exposition

Tableau 58.II : Données dose-réponse pour les trois études de cohorte de travailleurs de l'industrie chimique exposés aux dioxines (d'après Crump et coll., 2003)

Concentration lipidique de TCDD ou TEQ cumulée dans les graisses (ppt-années)	Décès par cancer, tous sites		
	Observés	Attendus	SMR
Étude de Flesch-Janys et coll., 1998			
180	25	23,3	107
988	34	20,8	164
3 416	31	23,3	133
10 425	34	20,8	164
Étude de Ott et Zober, 1996			
605	8	10,0	80
19 614	8	6,7	120
55 645	8	5,7	140
150 454	7	3,5	200
Étude de Steenland et coll., 2001 et 2003			
260	67	68,4	98
402	27	30	90
853	31	27,2	114
1 895	30	25.4	118
4 420	34	25,6	133
12 125	33	19,5	169
59 838	34	22,1	154

plus élaborées et un suivi allongé de six ans, apportant donc *a priori* une puissance améliorée (Starr, 2001 ; Steenland et coll., 2001 ; Steenland et Deddens, 2003). La modélisation de la relation dose-réponse repose sur l'hypothèse que le SMR est fonction linéaire de la concentration lipidique sérique cumulative (CSLC) (unité : ppt/an), ajustée sur le bruit de fond (en TEQ). Des tests de non-linéarité potentielle de la relation dose-réponse ont été conduits, qui ne remettent pas en question l'hypothèse de linéarité. Les doses effectives 10, 05, 01 ont été calculées sur la base d'une dose quotidienne moyenne sur la vie entière. Pour ce faire, le temps de latence a été fixé à 15 ans, la ½ vie à 7,6 ans, la biodisponibilité à 50 % et les auteurs considèrent que les lipides représentent 25 % de la masse corporelle.

Les résultats sont présentés sur la figure 58.4.

Les auteurs ont testé diverses possibilités d'estimation du SMR au niveau de référence, fixé à 100 ou variable. Ce dernier choix permet un meilleur ajustement aux données. De fait, le SMR modélisé au niveau d'exposition de référence apparaît clairement supérieur à 100 sur la figure 58.4.

Des tests de tendance ont permis de déterminer :
• la dose la plus faible pour laquelle il y a une tendance de SMR significative sur les données de cette dose et toutes les doses en deçà ;
• la dose la plus forte sans tendance significative sur les données de cette dose et toutes en deçà.

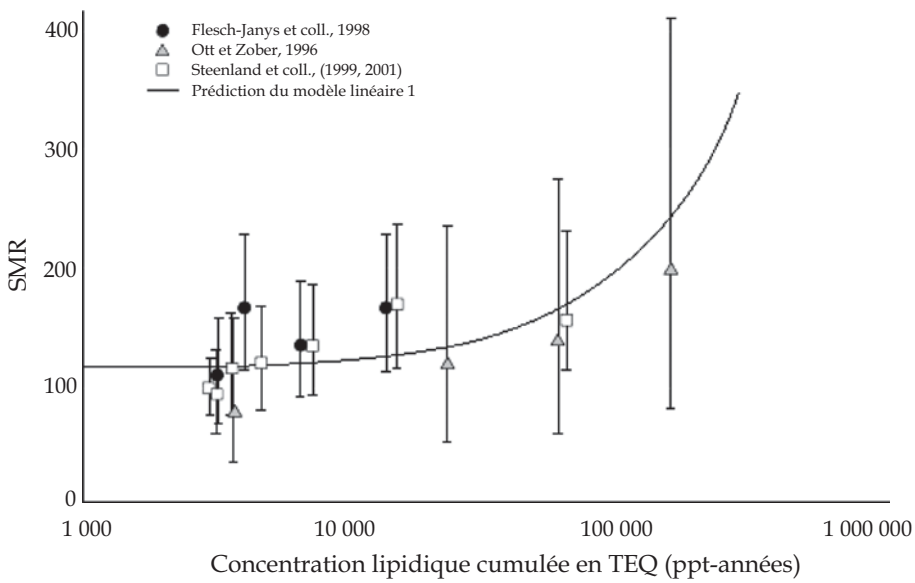


Figure 58.4 : SMR et intervalles de confiance des trois études de cohorte des travailleurs de l'industrie chimique, en fonction de la concentration lipidique cumulée en TCDD ou TEQ (d'après Crump et coll., 2003)

Les tests de tendance sont compatibles avec la linéarité de la relation dose-réponse à partir d'une exposition quotidienne à 7 pg TEQ/kg/j sur une vie entière, mais pas en dessous. Les diverses valeurs de DE_{01} produits par les différents auteurs apparaissent au tableau 58.III.

Tableau 58.III : Relations dose-réponse ajustées sur l'exposition de fond (Crump et coll., 2003)

Référence Modèle	SMR/bruit de fond	Dose, pg/kg/j		Charge corporelle à l'équilibre, ppt		Test d'adéquation
		DE_{01}	$LIDE_{01}$	DE_{01}	$LIDE_{01}$	P
Becher et coll., 1998 Linéaire	Effectivement estimé	4,5	NR	9,1	NR	NR[a]
US-EPA, 2003 Linéaire	Fixé (= 100)	23	15	47	30	NR
Starr, 2001 Linéaire	Fixé (= 100)	24	14	47	28	0,003
	Estimé	72	24	145	49	0,31
Steenland et coll., 2001 Linéaire par intervalles	Effectivement estimé	7,7	5,0	15	10	NR
Méta-analyse Linéaire	Fixé (= 100)	25	16	51	33	0,08
	Estimé	45	23	91	47	0,29

[a] NR : non rapporté ; DE_{01} : dose effective 1 % ; $LIDE_{01}$: limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la dose effective

Dans l'analyse de l'US-EPA (2003), les données des mêmes cohortes ont fait l'objet d'une modélisation du risque de cancer vie entière limitée à 75 ans pour une exposition correspondant à une élévation de 1 pg de la charge corporelle par rapport à celle résultant de l'exposition au bruit de fond.

Les données des trois cohortes ont été ramenées à une dosimétrie commune, toutes les estimations de risque ont été calculées en utilisant les mêmes méthodes que les auteurs originaux, en particulier les mêmes temps de latence et en soustrayant des données de mortalité le risque lié à l'exposition au bruit de fond. Les résultats sont présentés au tableau 58.IV.

Toutes les estimations $LIDE_{01}$ de l'US-EPA se situent selon les études entre 6 et 51 ng en charge corporelle/kg, très comparables avec celles de la méta-analyse de Crump et coll. (2003) ; les hypothèses de calcul sont similaires : masse grasse corporelle 25 % ; 80 % de la dose de TCDD est absorbée à partir de l'alimentation humaine « standard » ; la ½ vie de la TCDD chez l'homme est posée à 7,1 ans.

Les pentes de la relation dose-réponse (*slope factors*) se situent entre $0{,}57 \times 10^{-3}$ et $5{,}1 \times 10^{-3}$ (tableau 58.IV), comparables à celle de la méta-analyse de Crump et coll. (2003), estimée à $0{,}37 \times 10^{-3}$ (avec un SMR variable).

Tableau 58.IV : Modélisation par l'US-EPA du risque de cancer tous sites, chez les hommes (d'après US-EPA, 2003)

Référence Étude, modèle	DE_{01} ($LIDE_{01}$) ng/kg	Pente[a,b] pour une exposition de 1 pg/kg/j (IC 95 % sup)
Becher et coll., 1998 Cohorte de Hambourg, loi de puissance	6	$5{,}1.10^{-3}$
Becher et coll., 1998 Cohorte de Hambourg, additif	18,2	$1{,}6.10^{-3}$
Becher et coll., 1998 Cohorte de Hambourg, multiplicatif	32,2	$0{,}89.10^{-3}$
Steenland et coll., 2001 Cohorte NIOSH, linéaire par intervalles[c]	18,6 (11,5)	$1{,}5.10^{-3}$ ($2{,}5.10^{-3}$)
Ott et Zober, 1996 Cohorte BASF, multiplicatif	50,9 (25,0)	$0{,}57.10^{-3}$ ($1{,}2.10^{-3}$)

[a] Pente : risque de cancer tous sites pour une exposition quotidienne de 1 pg/kg de poids corporel/jour en plus de l'exposition en bruit de fond, posée à 5 pg/g de matière grasse ; IC 95 % sup : limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %

[b] Paramètres : masse grasse corporelle 25 % ; 80 % de la dose de TCDD est absorbée à partir de l'alimentation humaine « standard » ; la ½ vie de la TCDD chez l'homme est posée à 7,1 ans ; mortalité par taux de référence calculée jusqu'à 75 ans par tables de survie ; les résultats présentés ne portent que sur les sujets masculins, car leur risque de cancer jusqu'à 75 ans est plus élevé que celui des femmes, conduisant à une pente plus prononcée.

[c] Les résultats de la modélisation par loi de puissance de Steenland et coll. (2001) ne sont pas présentés ici car les risques attribués par ce modèle aux niveaux du bruit de fond dans la population sont déraisonnablement élevés.

Les différences entre les estimations reflètent les choix opérés pour la modélisation, notamment le modèle retenu, le temps de latence choisi, le type de modèle dosimétrique (moyenne des concentrations sériques, aire sous la courbe ou concentration cumulative lipidique moyenne) et surtout le choix de la durée de ½ vie. En outre, le choix de modéliser les effets de la seule TCDD ou de raisonner en TEQ peut avoir un impact non négligeable sur les estimations (Starr, 2003).

En bref, l'analyse des relations dose-réponse obtenues à partir des données de suivi des cohortes de travailleurs exposés montre que sous diverses hypothèses de modélisation, par exemple le temps de latence (comme dans le cas des études de cohortes pour les rayonnements ionisants), la relation dose-réponse est selon l'US-EPA compatible avec une relation linéaire sans seuil, retrouvée avec une pente très voisine à partir des données animales (US-EPA, 2003). Cet organisme conclut *in fine* que « la valeur de 1×10^{-3} par pg TEQ/kg de poids corporel par jour apparaît comme un estimateur de la limite supérieure de la pente de la relation dose-réponse pour le risque de cancer tous sites, à la fois pour l'exposition au niveau de bruit de fond et pour celles survenant au-delà » (US-EPA, 2003). Il considère en outre que la TCDD est un cancérogène pour l'Homme et que les autres congénères sont vraisemblablement cancérogènes, individuellement et en mélange.

Analogie et transposition

Question dosimétrique et réanalyse de la cohorte NIOSH

Des publications récentes (Geusau et coll., 2002 ; Michalek et coll., 2002 ; Aylward et coll., 2005) montrent que l'usage du modèle d'élimination de premier ordre de la TCDD, c'est-à-dire une ½ vie constante (par exemple de 7 ou de 9 ans) quelle que soit la dose ou la charge corporelle sous-estime largement la dose reçue par des individus très exposés, avec une ½ vie effective inférieure à 3 ans lorsque les niveaux sériques lipidiques sont supérieurs à 1 000 ppt. En d'autres termes, les niveaux d'exposition reconstruits chez les sujets les plus exposés des cohortes sont largement sous-estimés dans les études de cohortes de travailleurs de l'industrie chimique. De plus, Aylward et coll. (2005) ont montré, à la suite de dosages répétés chez des sujets de Seveso, que la vitesse d'élimination décroissait avec l'âge, ce qui contribue aussi à une sous-estimation des doses reçues. Une telle sous-estimation implique que les estimations de risque correspondantes sont surestimées.

Cheng et collaborateurs (2006) ont reproduit les analyses de Steenland et collaborateurs (Fingerhut et coll., 1991 ; Steenland et coll., 2001 ; Steenland et Deddens, 2003) avec des résultats très proches de ceux produits par ces derniers. Ils ont ensuite appliqué un nouveau modèle dosimétrique (modèle CADM pour modèle d'élimination concentration- et âge-dépendant) tenant compte de ces résultats à l'analyse des données individuelles de la cohorte du NIOSH (Fingerhut et coll., 1991 ; Steenland et coll., 2001 ; Steenland et Deddens, 2003). Ce modèle dosimétrique a une meilleure adéquation avec les données observées. Les auteurs ont calculé les SMR et appliqué à ces données des temps de latence variables (0, 10 et 15 ans) dans des modèles de Cox dont l'un se basait sur des fonctions splines pénalisées des résultats dosimétriques CADM. Ils ont privilégié les valeurs des doses les moins élevées en excluant dans des analyses de sensibilité les valeurs extrêmes, considérées comme plus sujettes aux erreurs de classement, s'appuyant sur la publication de Stayner et coll. (2003). Les estimations de doses issues de la dosimétrie CADM sont plus élevées que celles de Steenland et coll. (Steenland et coll., 2001 ; Steenland et Deddens, 2003). L'association entre l'exposition à la TCDD et la mortalité par cancer tous sites était absente ou faible en l'absence de prise en compte d'un temps de latence ou sur des données non transformées ou sur l'ensemble des données disponibles. L'usage du CADM aboutit à des estimations de risque inférieures d'un facteur 6 à un facteur 10 à celles de l'US-EPA (2003) et le risque de décès par cancer tous sites pour une exposition vie entière au niveau du bruit de fond est dans ces conditions inférieur à 10^{-4}. Malgré cette réévaluation à la baisse qui répond à celle des doses (à la hausse), les estimations de risque varient sur plus de deux ordres de grandeur, en fonction des modèles utilisés et des différents éléments de calcul.

Prise en compte des congénères autres que la TCDD

Les populations humaines sont exposées quotidiennement à l'ensemble des congénères de la TCDD, ce qui justifie le principe du calcul des équivalences de toxicité (TEQ). Or, la seule cohorte où le risque a été estimé en fonction de l'ensemble des congénères de la dioxine (calcul des TEQ) est celle de Hambourg (Flesch-Janys et coll., 1998). Les résultats ne montrent pas de tendance significative pour l'excès de mortalité par cancer tous sites ou pour des sites spécifiques lorsque la dose cumulée estimée est calculée en TEQ : les SMR étaient, pour des concentrations cumulées croissantes en TEQ dans les lipides de 107, 164, 133, et 164 ($p = 0,48$). Le fait que les toxicités relatives des congénères ne soient pas nécessairement les mêmes en termes systémiques et pour les effets des expositions peut pour une part expliquer ces résultats.

La validité des facteurs d'équivalence de toxicité (TEF) pour l'évaluation du risque cancérogène chez l'humain est sujette à controverses (Vidy et Bard, 2003). Pour résumer, ils sont essentiellement estimés à partir de données expérimentales à court terme, et l'inclusion des PCB « *dioxin-like* » pour ce risque reste problématique dans la mesure où il existe peu de données de cancérogenèse expérimentale pour ces composés. Une récente étude de cancérogenèse *in vivo* a cependant montré que les TEF d'un mélange de TCDD, de 2,3,4,7,8-PeCDF et de PCB 126 prédisaient de façon adéquate l'incidence accrue de tumeurs hépatiques induite par le mélange, apportant par là également un certain soutien en faveur de l'additivité des effets des différents congénères (Walker et coll., 2005).

Par ailleurs, la valeur des TEF fait l'objet de réexamens périodiques. Ainsi, les TEF proposés par l'OMS en 1998 (Van den Berg et coll., 1998) ont évolué en 2005 (Van den Berg et coll., 2006 ; voir la partie « Exposition » du présent ouvrage). Leur usage semble conduire à une diminution aux alentours de 30 % des doses estimées. Il en résulte que le risque à dose donnée exprimée en TEQ est accru par rapport aux estimations précédentes.

Approche de l'OMS : relation dose-réponse à seuil

L'approche mécanistique de l'OMS (van Leeuwen et coll., 2000 ; Van den Berg, 2005) repose sur l'indiscutable caractère promoteur de la cancérogenèse de la dioxine, et sur son absence de mutagénicité démontrée (Inserm, 2000). Les experts de l'OMS considèrent en conséquence qu'il convient de raisonner selon le modèle de cancérogenèse généralement admis, c'est-à-dire qu'un promoteur est un agent à seuil (Voir la partie « Mécanismes de toxicité » du présent ouvrage et l'expertise préalable Inserm, 2005). Dans ce cas, « les niveaux d'exposition du public en Europe sont tels que le risque de développer un cancer du fait de l'exposition à la dioxine est nul » au regard de la valeur de référence, dérivée du seuil observé chez l'animal et assorti d'une marge de sécurité. La logique du raisonnement est ainsi de considérer que le modèle de cancérogenèse rend parfaitement compte de la réalité des faits.

En conclusion, il faut garder à l'esprit qu'un modèle de quantification des effets cancérogènes à très faibles doses (et la valeur numérique du risque unitaire qui en découle) sort du domaine purement scientifique, bien que fondé sur des éléments qui le sont mais qui ne peuvent pas faire preuve indiscutable. Il y a en effet jugement et prise de position par les experts évaluateurs.

Les éléments développés plus haut indiquent que l'on peut s'appuyer ou bien sur des considérations mécanistiques (position des Académies de médecine et des sciences françaises pour les rayonnements ionisants ou de l'OMS pour les dioxines) dont on ne peut démontrer qu'elles s'appliquent à l'évaluation du risque de cancer chez l'homme, ou bien privilégier l'observation, épidémiologique au premier chef et procéder à une démarche d'extrapolation qui fait intervenir à son tour des choix subjectifs. La position adoptée constitue un choix des évaluateurs impliqués.

Dans tous les cas de figure, la présentation de résultats d'évaluation quantitative des risques aux faibles doses doit être assortie des réserves nécessaires, de la description claire des hypothèses et choix retenus ainsi que de la mention de la possibilité de choix alternatifs. Il est important que ces éléments ne puissent être dissociés des résultats eux-mêmes lors de leur diffusion. De plus, il est impératif de fournir des éléments de contexte et de comparaison permettant de faciliter l'interprétation des résultats d'une évaluation quantitative des risques (rappels des connaissances scientifiques acquises, risque de base au sein de la population, risque associé aux autres sources d'exposition, segmentation des résultats en différents niveaux d'exposition, illustration des incertitudes…).

Bibliographie

AKHTAR FZ, GARABRANT DH, KETCHUM NS, MICHALEK JE. Cancer in US Air Force veterans of the Vietnam War. *J Occup Environ Med* 2004, **46** : 123-136

ALPHA-RISK. Risks related to internal and external exposures. *In* : Euratom Research Projects and Training Activities (Volume I). ISBN 92-79-00064-0. EUR 21229. Catalogue KI-NA-21229-EN-C. 2006

AYLWARD LL, BRUNET RC, CARRIER G, HAYS SM, CUSHING CA, et coll. Concentration-dependent TCDD elimination kinetics in humans : toxicokinetic modeling for moderately to highly exposed adults from Seveso, Italy, and Vienna, Austria, and impact on dose estimates for the NIOSH cohort. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2005, **15** : 51-65

BARD D. Les effets des faibles doses : un débat épistémologique et ses conséquences décisionnelles. *Environnement Risques Santé* 2006, **5** : 65-66

BECHER H, STEINDORF K, FLESCH-JANYS D. Quantitative cancer risk assessment for dioxins using an occupational cohort. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 663-670

BERTAZZI PA, CONSONNI D, BACHETTI S, RUBAGOTTI M, BACCARELLI A, et coll. Health effects of dioxin exposure : a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol* 2001, **153** : 1031-1044

BRENNER DJ, SACHS RK. Estimating radiation-induced risks at very low doses : rationale for using a linear no-threshold approach. *Rad Environ Biophys* 2006, **44** : 253-256

BRENNER DJ, DOLL R, GOODHEAD DT, HALL EJ, LAND CE, et coll. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation : assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci* 2003, **100** : 13761-13766

CARDIS E, VRIJHEID M, BLETTNER M, GILBERT E, HAKAMA M, et coll. Risk of cancer after low doses of ionising radiation : retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005, **331** : 77

CATELINOIS O, ROGEL A, LAURIER D, BILLON S, HÉMON D, et coll. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France : impact of the risk model and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1361-1366

CHENG H, AYLWARD L, BEALL C, STARR TB, BRUNET RC, et coll. TCDD exposure-response analysis and risk assessment. *Risk Anal* 2006, **26** : 1059-1071

CRUMP KS, CANADY R, KOGEVINAS M. Meta-analysis of dioxin cancer dose response for three occupational cohorts. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 681-687

DARBY S, HILL D, AUVINEN A, BARROS-DIOS J M, BAYSSON H, et coll. Radon in homes and risk of lung cancer : collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005, **330** : 223-226

DE VATHAIRE F. Données épidémiologiques sur les effets cancérogènes des faibles doses de rayonnements ionisants. *Environnement Risques Santé* 2005, **4** : 283-293

DE VATHAIRE F, SHAMSALDIN A, GRIMAUD E, CAMPBELL S, GUERRA M, et coll. Solid malignant neoplasms after childhood irradiation : decrease of the relative risk with time after irradiation. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris* 1995, **318** : 483-490

ECKERMAN KF, RYMAN JC. External exposures to radionuclides in air, water and soil. Federal Guidance Report 12 (EPA Report 402-R-93-081). Washington, DC : Environmental Protection Agency, 1993

FINGERHUT MA, HALPERIN WE, MARLOW DA, PIACITELLI LA, HONCHAR PA, et coll. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *N Engl J Med* 1991, **324** : 212-218

FLESCH-JANYS D, STEINDORF K, GURN P, BECHER H. Estimation of the cumulated exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans and standardized mortality ratio analysis of cancer mortality by dose in an occupationally exposed cohort. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 655-662

GEUSAU A, SCHMALDIENST S, DERFLER K, PAPKE O, ABRAHAM K. Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- p-dioxin (TCDD) intoxication : kinetics and trials to enhance elimination in two patients. *Arch Toxicol* 2002, **76** : 316-325

GOURMELON P, BARESCUT JC, LUCCIONI C, PAQUET F, ROLLINGER F, et coll. Les conséquences sanitaires des contaminations internes chroniques par des radionucléides. Avis sur le rapport CERI Études des effets sanitaires de l'exposition aux faibles doses de radiations ionisantes à des fins de radioprotection et recommandations de l'IRSN. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Rapport DRPH n°2005-20. IRSN, Fontenay aux Roses, 2005

HUBERT P. Pour un meilleur usage du risque attribuable en santé environnementale. *Environnement Risques Santé* 2003, **2** : 266-278

INSERM. Dioxines dans l'environnement : quels risques pour la santé ? Collection Expertise collective, Éditions Inserm. Paris, 2000

INSERM. Cancer : approche méthodologique du lien avec l'environnement. Collection Expertise collective, Éditions Inserm. Paris, 2005

INSTITUT DE PROTECTION ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE (IPSN). Dose collective, indications et contre-indications. IPSN, Fontenay aux Roses. Collection IPSN, EDP Sciences, 2002

INTERNATIONAL COMMISSION FOR RADIATION PROTECTION (ICRP). The ICRP Database of Dose Coefficients : Workers and Members of the Public. Elsevier, Amsterdam, 1999

INTERNATIONAL COMMISSION FOR RADIATION PROTECTION (ICRP). Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. Annals of the ICRP, Publication 99. Valentin J, Elsevier, Amsterdam, 2006

INTERNATIONAL COMMISSION OF RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP). Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP, Publication 60. Pergamon Press, 1991

KRESTININA LY, PRESTON DL, OSTROUMOVA EV, DEGTEVA MO, RON E, et coll. Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa River Cohort. *Radiat Res* 2005, **164** : 602-611

KREWSKI D, LUBIN JH, ZIELINSKI JM, ALAVANJA M, CATALAN VS, et coll. Residential radon and risk of lung cancer : a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology* 2005, **16** : 137-145

LAURIER D, VALENTY M, TIRMARCHE M. Radon exposure and the risk of leukemia : a review of epidemiological studies. *Health Phys* 2001, **81** : 272-288

MARSH J, BIRCHALL A, BUTTERWECK G, DORRIAN MD, HUET C, et coll. Uncertainty analysis of the weighted equivalent lung dose per unit exposure to radon progeny in the home. *Radiat Prot Dosim* 2002, **102** : 229-248

MICHALEK JE, PIRKLE JL, NEEDHAM LL, PATTERSON DG, CAUDILL JR SP, et coll. Pharmacokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Seveso adults and veterans of operation Ranch Hand. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2002, **12** : 44-53

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). Committee on Health Risks of Exposure to Radon. Board on Radiation Effects Research. Health effects of exposure to radon. National Academy Press, Washington, DC, USA. BEIR VI report, 1999

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). Board on Radiation Effects Research. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR, VII Report, phase II. National Academy of Science, Washington, DC, 2005

OTT MG, ZOBER A. Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 reactor accident. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 606-612

PARKIN DM, WHELAN SL, FERLAY J, TEPPO L, THOMAS DB. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII. Lyon : International Agency for Research on Cancer, IARC Scientific Publication 2003, 155

PIERCE DA, SHARP GB, MABUCHI K. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2005, **163** : 694-695

PIRARD PH, HUBERT PH. Le radon en Bretagne : évaluation de l'exposition et du risque associé. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire. Note technique DPHD/SEGR/00-79 – indice 1, 2001

PRESTON DL, KUSUMI S, TOMONAGA M, IZUMI S, RON E, et coll. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994, **137** : S68-S97

PRESTON DL, SHIMIZU Y, PIERCE DA, SUYAMA A, MABUCHI K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13 : Solid cancer and noncancer disease mortality : 1950-1997. *Radiat Res* 2003, **160** : 381-407

PRESTON DL, PIERCE DA, SHIMIZU Y, CULLINGS HM, FUJITA S, et coll. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 2004, **162** : 377-389

STARR TB. Significant shortcomings of the US Environmental Protection Agency's latest draft risk characterization for dioxin-like compounds. *Toxicol Sci* 2001, **64** : 7-13

STARR TB. Significant issues raised by meta-analyses of cancer mortality and dioxin exposure. *Environ Health Perspect* 2003, **111** : 1443-1447

STAYNER L, STEENLAND K, DOSEMECI M, HERTZ-PICCIOTTO I. Attenuation of exposure-response curves in occupational cohort studies at high exposure levels. *Scand J Work Environ Health* 2003, **29** : 317-324

STEENLAND K, DEDDENS J. Dioxin : exposure-response analyses and risk assessment. *Ind Health* 2003, **41** : 175-180

STEENLAND K, DEDDENS J, PIACITELLI L. Risk assessment for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) based on an epidemiologic study. *Am J Epidemiol* 2001, **154** : 451-458

TIRMARCHE M, LAURIER D, BERGOT D, BILLON S, BRUESKE-HOHLFELD I, et coll. Quantification of lung cancer risk after low radon exposure and low exposure rate : synthesis from epidemiological and experimental data. Final scientific report, February 2000-July 2003. Contract FIGH-CT1999-00013, European Commission DG XII, Brussels, Belgium October 2003

TUBIANA M, AURENGO A, AVERBECK D, BONNIN D, LEGUEN B, et coll. Dose effect relationship and the estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionising

radiation. Académie Nationale de Médecine, Institut de France-Académie des Sciences. Joint Report n°2, Edition Nucléon, Paris 2005

TUBIANA M, AURENGO A, AVERBECK D, MASSE R. Recent reports on the effects of low doses of ionising radiation and its dose-effect relationship. *Rad Environ Biophys* 2006, **44** : 245-251

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation - Volume II, Effects. United Nations, New York, 2000

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (US-EPA). Exposure and Human Health Reassessment of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) and Related Compounds. Part III : Integrated Summary and Risk Characterization for 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) and Related Compounds. NAS Review Draft. National Center for Environmental Assessment, Research and Development. Washington, DC, 2003

VAN DEN BERG M. What happens nowadays with the dose-effect relationship beyond the scientific community? Dioxin 2005-ISPAC 20, Toronto, Canada, 2005

VAN DEN BERG M, BIRNBAUM L, BOSVELD ATC, BRUNSTROM B, COOK P, et coll. Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 775-792

VAN DEN BERG M, BIRNBAUM LS, DENISON M, DE VITO M, FARLAND W, et coll. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci* 2006, **93** : 223-241

VAN LEEUWEN FX, FEELEY M, SCHRENK D, LARSEN JC, FARLAND W, et coll. Dioxins : WHO's tolerable daily intake (TDI) revisited. *Chemosphere* 2000, **40** : 1095-1101

VIDY A, BARD D. Influence de la valeur des Facteurs d'Équivalence de Toxicité (TEF) sur les estimations d'exposition de la population générale et impact décisionnel. *Environnement Risques Santé* 2003, **2** : 159-167

WAKEFORD R, LITTLE MP. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation : a review. *Int J Radiat Biol* 2003, **79** : 293-309

WALKER NJ, CROCKETT PW, NYSKA A, BRIX AE, JOKINEN MP, et coll. Dose-additive carcinogenicity of a defined mixture of dioxin-like compounds. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 43-48

WARNER M, ESKENAZI B, MOCARELLI P, GERTHOUX PM, SAMUELS S, et coll. Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* 2002, **110** : 625-628

Principaux constats et propositions

Comparativement à de nombreux autres polluants, les connaissances acquises sur les deux exemples retenus (radiations ionisantes et dioxines) permettent de disposer de relations dose-réponse fondées sur des données épidémiologiques, sans nécessité de transposition de l'animal à l'homme.

Pour les rayonnements ionisants, la littérature scientifique propose des modèles dose-réponse pour différents sites de cancer, ainsi que des informations sur les facteurs modifiants de cette relation (âge, délai depuis l'exposition…). Il est préférable, chaque fois que cela est possible, d'utiliser des relations dose-réponse *ad hoc*, tenant compte du type d'exposition de la population considérée et du site de cancer étudié.

Pour la dioxine, les résultats actuels portent sur la prise en compte de tous les sites de cancer, en accord avec l'hypothèse de mécanisme d'action : la dioxine et les molécules apparentées sont considérées comme des agents promoteurs non spécifiques de la cancérogenèse, augmentant le risque de cancer quel qu'en soit l'agent initiateur qui porte la spécificité de site.

Néanmoins, bien que les deux exemples retenus soient parmi ceux pour lesquels de nombreuses données épidémiologiques existent déjà, de nombreuses incertitudes persistent quand à l'évaluation des risques aux faibles doses.

Pour les rayonnements ionisants, cela est vrai en particulier pour ce qui est des effets à faibles débits de dose, et des effets des expositions internes. Pour la dioxine, des incertitudes demeurent sur la biodisponibilité ou sur la toxicité des congénères de la TCDD.

Des programmes de recherche doivent être lancés pour apporter des réponses spécifiquement à ces points, à la fois dans le domaine de la biologie et de l'épidémiologie.

Annexes

ANNEXE 1

Expertise collective Inserm : éléments de méthode

L'Expertise collective Inserm[74] apporte un éclairage scientifique sur un sujet donné dans le domaine de la santé à partir de l'analyse critique et de la synthèse de la littérature scientifique internationale. Elle est réalisée à la demande d'institutions souhaitant disposer des données récentes issues de la recherche utiles à leurs processus décisionnels en matière de politique publique. L'Expertise collective Inserm doit être considérée comme une étape initiale, nécessaire mais le plus souvent non suffisante, pour aboutir aux prises de décision. Les conclusions apportées par les travaux d'expertise collective contribuent, mais ne peuvent se substituer, au débat des professionnels concernés ou au débat de société si les questions traitées sont particulièrement complexes et sensibles.

L'Expertise collective Inserm peut être complétée, à la demande d'un commanditaire, par une expertise « opérationnelle » qui s'intéresse à l'application des connaissances et recommandations en tenant compte de facteurs contextuels (programmes existants, structures, acteurs, formations…). Ce type d'expertise sollicite la participation d'acteurs de terrain susceptibles de répondre aux aspects de faisabilité, de représentants d'administrations ou institutions chargées de promouvoir les applications dans le domaine concerné, d'experts ayant participé aux expertises, de représentants d'associations de patients. La mise en commun de cultures et d'expériences variées permet une approche complémentaire à l'expertise collective dans un objectif d'opérationnalité. De même, différents travaux (recommandations de bonnes pratiques, audition publique…) conduits sous l'égide de la Haute autorité de santé (HAS) peuvent faire suite à une expertise collective Inserm.

L'expertise collective est une mission de l'Inserm depuis 1994. Une soixantaine d'expertises collectives ont été réalisées dans de nombreux domaines de la santé. L'Institut est garant des conditions dans lesquelles l'expertise est réalisée (exhaustivité des sources documentaires, qualification et indépendance des experts, transparence du processus).

Le Centre d'expertise collective Inserm organise les différentes étapes de l'expertise depuis la phase d'instruction jusqu'aux aspects de communication

74. Label déposé par l'Inserm

du rapport avec le concours des services de l'Inserm. L'équipe du Centre d'expertise collective constituée d'ingénieurs, de chercheurs et d'un secrétariat assure la recherche documentaire, la logistique et l'animation des réunions d'expertise, et contribue à la rédaction scientifique et à l'élaboration des produits de l'expertise. Des échanges réguliers avec d'autres organismes publics (EPST) pratiquant le même type d'expertise collective ont permis de mettre en place des procédures similaires.

Instruction de la demande

La phase d'instruction permet de définir la demande avec le commanditaire, de vérifier qu'il existe bien une littérature scientifique accessible sur la question posée et d'établir un cahier des charges qui précise le cadrage de l'expertise (état des lieux du périmètre et des principales thématiques du sujet), sa durée et son budget à travers une convention signée entre le commanditaire et l'Inserm.

Au cours de cette phase d'instruction sont également organisées par l'Inserm des rencontres avec les associations de patients pour prendre connaissance des questions qu'elles souhaitent voir traitées et des sources de données dont elles disposent. Ces informations seront intégrées au programme scientifique de l'expertise. Pour certains sujets, un échange avec des partenaires industriels s'avère indispensable pour avoir accès à des données complémentaires inaccessibles dans les bases de données.

Mise en place d'un comité de suivi et d'une cellule d'accompagnement de l'expertise

Un comité de suivi constitué de représentants du commanditaire et de l'Inserm est mis en place. Il se réunit plusieurs fois au cours de l'expertise pour suivre la progression du travail des experts, évoquer les difficultés éventuelles rencontrées dans le traitement des questions, veiller au respect du cahier des charges et examiner d'éventuels nouveaux éléments du contexte réglementaire et politique utiles pour le travail en cours. Le comité est également réuni en fin d'expertise pour la présentation des conclusions de l'expertise avant l'établissement de la version finale du rapport.

Pour les expertises traitant de sujets sensibles, une cellule d'accompagnement est également mise en place qui réunit des représentants de la Direction générale de l'Inserm, du conseil scientifique, du comité d'éthique de l'Inserm, du département de la communication, des chercheurs en sciences humaines et sociales et des spécialistes d'histoire des sciences. Cette cellule a pour rôle de repérer au début de l'expertise les problématiques susceptibles d'avoir une forte résonance pour les professionnels concernés et pour la société civile et de suggérer l'audition de professionnels des domaines connexes,

de représentants de la société civile et d'associations de patients. En bref, il s'agit de prendre la mesure de la perception que les différents destinataires pourront avoir de l'expertise. Avant la publication de l'expertise, la cellule d'accompagnement porte une attention particulière à la façon dont la synthèse et les recommandations sont rédigées incluant si nécessaire l'expression de différents points de vue. En aval de l'expertise, la cellule a pour mission de renforcer et d'améliorer la diffusion des résultats de l'expertise en organisant par exemple des colloques ou séminaires avec les professionnels du domaine et les acteurs concernés ou encore des débats publics avec les représentants de la société civile. Ces échanges doivent permettre une meilleure compréhension et une appropriation de la connaissance issue de l'expertise.

Réalisation de la recherche bibliographique

Le cahier des charges, établi avec le commanditaire, est traduit en une liste exhaustive de questions scientifiques correspondant au périmètre de l'expertise avec l'aide de scientifiques référents du domaine appartenant aux instances de l'Inserm. Les questions scientifiques permettent d'identifier les disciplines concernées et de construire une arborescence de mots clés qui servira à une interrogation systématique des bases de données biomédicales internationales. Les articles et documents sélectionnés en fonction de leur pertinence pour répondre aux questions scientifiques constituent la base documentaire qui sera transmise aux experts. Il sera demandé à chacun des membres du groupe de compléter tout au long de l'expertise cette base documentaire.

Des rapports institutionnels (parlementaires, européens, internationaux…), des données statistiques brutes, des publications émanant d'associations et d'autres documents de littérature grise sont également repérés (sans prétention à l'exhaustivité) pour compléter les publications académiques et mis à la disposition des experts. Il leur revient de prendre en compte, ou non, ces sources selon l'intérêt et la qualité des informations qu'ils leur reconnaissent. Enfin, une revue des principaux articles de la presse française est fournie aux experts au cours de l'expertise leur permettant de suivre l'actualité sur le thème et sa traduction sociale.

Constitution du groupe d'experts

Le groupe d'experts est constitué en fonction des compétences scientifiques nécessaires à l'analyse de l'ensemble de la bibliographie recueillie et à la complémentarité des approches. L'Expertise collective Inserm étant définie comme une analyse critique des connaissances académiques disponibles, le choix des experts se fonde sur leurs compétences scientifiques, attestées par leurs publications dans des revues à comité de lecture et la reconnaissance par leurs pairs. La logique de recrutement des experts fondée sur leur compétence

scientifique et non leur connaissance du terrain est à souligner, dans la mesure où il s'agit d'une source récurrente de malentendus lors de la publication des expertises.

Les experts sont choisis dans l'ensemble de la communauté scientifique française et internationale. Ils doivent être indépendants du partenaire commanditaire de l'expertise et de groupes de pression reconnus. La composition du groupe d'experts est validée par la Direction générale de l'Inserm.

Plusieurs scientifiques extérieurs au groupe peuvent être sollicités pour apporter ponctuellement leur contribution sur un thème particulier au cours de l'expertise.

Le travail des experts dure de 12 à 18 mois selon le volume de littérature à analyser et la complexité du sujet.

Première réunion du groupe d'experts

Avant la première réunion, les experts reçoivent un document explicatif de leur mission, le programme scientifique (les questions à traiter), le plan de travail, la base bibliographique de l'expertise établie à ce jour ainsi que les articles qui leur sont plus spécifiquement attribués selon leur champ de compétence.

Au cours de la première réunion, le groupe d'experts discute la liste des questions à traiter, la complète ou la modifie. Il examine également la base bibliographique et propose des recherches supplémentaires pour l'enrichir.

Analyse critique de la littérature par les experts

Au cours des réunions, chaque expert est amené à présenter oralement son analyse critique de la littérature sur l'aspect qui lui a été attribué dans son champ de compétence en faisant la part des acquis, incertitudes et controverses du savoir actuel. Les questions, remarques, points de convergence ou de divergence suscités par cette analyse au sein du groupe sont pris en considération dans le chapitre que chacun des experts rédige. Le rapport d'analyse, regroupant ces différents chapitres, reflète ainsi l'état de l'art dans les différentes disciplines concernées par le sujet traité. Les références bibliographiques utilisées par l'expert sont citées au sein et en fin de chapitre.

Synthèse et recommandations

Une synthèse reprend les grandes lignes de l'analyse de la littérature et en dégage les principaux constats et lignes de force. Certaines contributions d'intervenants extérieurs au groupe peuvent être résumées dans la synthèse.

Cette synthèse est plus spécifiquement destinée au commanditaire et aux décideurs dans une perspective d'utilisation des connaissances qui y sont présentées. Son écriture doit donc tenir compte du fait qu'elle sera lue par des non scientifiques.

Dès la publication du rapport, cette synthèse est mise en ligne sur le site Web de l'Inserm. Elle fait l'objet d'une traduction en anglais qui est accessible sur le site du NCBI/NLM (*National Center for Biotechnology Information* de la *National Library of Medecine*) et Sinapse (*Scientific INformAtion for Policy Support in Europe*, site de la Commission Européenne).

À la demande du commanditaire, certaines expertises collectives s'accompagnent de « recommandations ». Deux types de « recommandations » sont formulés par le groupe d'experts. Des « principes d'actions » qui s'appuient sur un référentiel scientifique validé pour définir des actions futures en santé publique (essentiellement en dépistage, prévention et prise en charge) mais qui en aucun cas ne peuvent être considérés comme des recommandations « opérationnelles » dans la mesure où les éléments du contexte économique ou politique n'ont pas été pris en compte dans l'analyse scientifique. Des « axes de recherche » sont également proposés par le groupe d'experts pour combler les lacunes de connaissances scientifiques constatées au cours de l'analyse. Là encore, ces propositions ne peuvent être considérées comme des recherches « prioritaires » sans une mise en perspective qu'il revient aux instances concernées de réaliser.

Lecture critique du rapport et de la synthèse par des grands « lecteurs »

Pour certaines expertises traitant de sujets sensibles, une note de lecture critique est demandée à plusieurs grands « lecteurs » choisis pour leurs compétences scientifiques ou médicales, exerçant des fonctions d'animation ou d'évaluation dans des programmes de recherche français ou européens ou encore participant à des groupes de travail ministériels. De même, le rapport et la synthèse (et recommandations) peuvent être soumis à des personnalités ayant une bonne connaissance du « terrain » et susceptibles d'appréhender les enjeux socioéconomiques et politiques des connaissances (et propositions) qui sont présentées dans l'expertise.

Présentation des conclusions de l'expertise et mise en débat

Un séminaire ouvert à différents milieux concernés par le thème de l'expertise (associations de patients, associations professionnelles, syndicats, institutions…) permet une première mise en débat des conclusions de l'expertise. C'est à partir de cet échange que peut être établie la version finale du document de synthèse intégrant les différents points de vue qui se sont exprimés.

ANNEXE 2

Comment juger la plausibilité d'un lien causal entre un facteur et la survenue d'une pathologie ?

Les études épidémiologiques permettent d'établir des associations entre des facteurs d'exposition et le risque de survenue d'une maladie. Des mesures d'association telles que le risque relatif ou l'*odds ratio* sont estimées à partir de ces études afin de quantifier la force de cette association. En cas d'association positive, c'est-à-dire si le risque de la maladie augmente avec l'exposition au facteur considéré, et après avoir autant que possible contrôlé les différents biais possibles des études épidémiologiques, ce facteur est alors considéré comme un facteur de risque. Pour autant, la preuve absolue de la nature causale de la relation entre un facteur de risque et la survenue d'une maladie n'est pas obtenue. Est-il possible d'obtenir la preuve de la nature causale d'une telle relation ? Si une hypothèse (de relation causale par exemple) peut tout à fait être réfutée par des résultats expérimentaux ou d'observation incompatibles avec cette hypothèse, la preuve d'une hypothèse est au contraire impossible à obtenir. Malgré cela, les épidémiologistes s'efforcent de juger du degré de plausibilité de la causalité d'une relation en fonction des résultats disponibles.

Les arguments de causalité les plus connus sont ceux proposés par Austin Bradford Hill. Le principe général est d'évaluer l'application de chacun de ces arguments au contexte considéré et de procéder à une synthèse de ces évaluations pour juger du degré global de plausibilité de la causalité de l'association. On distingue des arguments caractérisant la nature de l'association (force de l'association, existence d'une relation dose-risque, temporalité de l'association, spécificité de l'association, reproductibilité dans plusieurs études) et des arguments contextuels (plausibilité biologique, cohérence biologique, présence de données expérimentales, analogie à d'autres relations causales).

Critères de causalité de Hill (1965) :
- association forte
- relation dose-effet
- la cause précède l'effet
- spécificité de l'association
- reproductibilité des résultats
- plausibilité biologique

- cohérence biologique
- présence de données expérimentales
- analogie

Force de l'association

La force de l'association est quantifiée par les mesures d'association que constituent le risque relatif et l'*odds ratio* par exemple. Elle est d'autant plus élevée que ces mesures prennent des valeurs estimées importantes dans les études épidémiologiques. Dans les études épidémiologiques, il existe des biais susceptibles de modifier les résultats. La force de l'association est en général considérée, de façon conforme à l'intuition, comme un critère fort de causalité. Cependant, il ne s'agit pas d'un critère suffisant de causalité.

Relation dose-effet

Ce critère, alternativement dénommé « gradient biologique », consiste en la présence d'une relation monotone entre le niveau d'exposition au facteur considéré (ou « dose ») et le risque de développer la maladie étudiée (ou « effet »). Ce critère est en général considéré comme un critère fort de causalité dans la mesure où l'on s'attend à ce qu'une exposition croissante expose à des lésions tissulaires plus importantes favorisant d'autant plus le processus pathologique. Cependant, il ne s'agit pas d'un critère suffisant de causalité.

Temporalité de l'association

Ce critère se réfère simplement au fait que la cause, c'est-à-dire l'exposition, doit précéder l'effet, c'est-à-dire l'apparition de la maladie. L'établissement de cette relation temporelle étant indispensable pour envisager une relation causale, ce critère est le critère nécessaire à la causalité. Ce n'est bien sûr en revanche pas un critère suffisant.

Spécificité de l'association

Ce critère signifie qu'une cause doit conduire à un seul effet, c'est-à-dire qu'à une exposition de nature causale ne doit être associée qu'une seule maladie causée par l'exposition. La justification de son inclusion comme critère de causalité serait qu'il suggère l'existence d'un mécanisme propre à la maladie étudiée, ce qui est en faveur d'une relation causale. Toutefois, ce critère est extrêmement critiquable et ne semble pas être un critère approprié de causalité même s'il est régulièrement cité comme tel.

Reproductibilité des résultats de l'association

Ce critère se réfère à la réplication dans plusieurs études de l'observation de l'association considérée entre facteur d'exposition et maladie. Ce critère est d'autant plus fort que ces études ont été réalisées dans des populations ou contextes différents. Ce critère est généralement considéré comme un critère fort de causalité. Toutefois, il ne constitue pas un critère nécessaire.

Plausibilité biologique de l'association

Ce critère détermine si l'association considérée est cohérente par rapport aux connaissances biologiques générales. Ce critère est habituellement considéré comme un critère fort de causalité car une association de nature causale doit forcément reposer sur des mécanismes biologiques. Toutefois, il ne s'agit pas d'un critère nécessaire de causalité car l'absence de connaissance biologique pertinente à un sujet donné peut n'être que temporaire et refléter seulement l'état présent des connaissances scientifiques. À l'inverse, la plausibilité biologique n'est pas un critère suffisant de causalité car l'élucidation de mécanismes biologiques à partir d'études *in vitro* ou d'études animales par exemple n'est pas nécessairement transposable *in vivo* chez l'homme.

Cohérence biologique

Ce critère est vérifié quand l'interprétation causale de l'association considérée ne se retrouve pas en contradiction avec les connaissances disponibles concernant spécifiquement l'histoire naturelle et la biologie de la maladie. Il est très proche du critère précédent et n'en est parfois pas distingué. La cohérence biologique est parfois interprétée comme un critère nécessaire de causalité, mais juger de la contradiction est délicat d'autant plus que ce jugement peut évoluer avec les connaissances disponibles.

Présence de données expérimentales

Ce critère apparaît mal défini par Hill en 1965. Il peut recouvrir l'existence de données expérimentales biologiques ou animales mais aussi des données concernant les effets de l'élimination d'une exposition délétère dans une population. Ce critère n'est ni nécessaire ni suffisant pour affirmer la causalité. Étant donné les incertitudes concernant la définition de ce critère, il est par ailleurs difficile de juger s'il s'agit d'un critère fort ou faible de causalité. Il est parfois purement et simplement omis de la liste des critères de causalité.

Analogie

Il s'agit de l'analogie par rapport à d'autres relations causales et à leurs mécanismes. Ce critère n'est ni nécessaire ni suffisant. Il est considéré comme un critère faible de causalité du fait de sa subjectivité importante et est parfois purement et simplement omis de la liste des critères de causalité comme le critère précédent.

Au total, l'utilisation des critères de Hill pour déterminer la nature causale d'une association est très délicate. Seuls cinq critères sont généralement considérés comme forts : la force de l'association, l'existence d'une relation dose-effet monotone, la reproductibilité de l'association, la plausibilité et la cohérence biologiques qui sont parfois confondues. Aucun de ces critères n'est suffisant que ce soit individuellement ou en association. Seule la temporalité de l'association est nécessaire à la causalité. La cohérence biologique peut aussi être considérée comme nécessaire avec quelques réserves cependant. L'utilisation des critères de causalité ne fait pas consensus mais elle peut néanmoins procurer une aide dans la tâche complexe qui consiste à évaluer la plausibilité de la nature causale d'une association en fournissant une grille d'évaluation de la plausibilité de la nature causale d'une association.

ANNEXE 3

Paramètres de l'association entre facteurs environnementaux et cancers

La force d'association entre un agent et un cancer est estimée par divers paramètres épidémiologiques.

Le risque relatif (RR) est le rapport des taux de survenue de la maladie étudiée chez les individus exposés et non exposés (ou encore chez des individus de niveaux d'exposition différents). Il est estimable à partir des études de cohorte dans lesquelles la survenue de nouveaux cas au cours du temps est observée en fonction de l'exposition relevée au préalable. Cependant, il n'est pas directement estimable à partir des études cas-témoins dans lesquelles on observe la prévalence de l'exposition en fonction du statut cas ou témoin (sujet atteint ou non de la maladie) car le nombre de cas et de témoins est en effet fixé a priori et ces études n'apportent pas d'information sur l'incidence (taux de survenue) de la maladie. Dans ces études, on ne peut estimer que **l'*odds ratio* (OR)**. Cette quantité représente le rapport des cotes (rapport de la probabilité d'être malade sur son complémentaire, c'est-à-dire rapport de la probabilité d'être malade sur la probabilité de ne pas l'être) chez les individus exposés et non exposés (ou encore chez des individus de niveaux d'exposition différents). Dans les situations où la maladie est peu fréquente dans la population ou dans les situations où la composition de la population peut être considérée comme stable en termes d'exposition, l'*odds ratio* représente une très bonne approximation du risque relatif, ce qui confère tout son intérêt pratique à ce paramètre.

L'excès de risque relatif (ERR) est une mesure du changement du risque relatif de maladie ou de décès (le plus souvent, par unité de dose reçue) pour un groupe d'individus qui sont exposés à un niveau connu, par rapport à ceux qui ne sont pas exposés (ERR=RR-1) ou encore pour deux groupes d'individus de niveaux d'exposition différents ($ERR_{21}=RR_2-RR_1$ pour des niveaux d'exposition 1 et 2).

Le ratio standardisé de mortalité (ou *Standardized Mortality Ratio*, SMR) est le rapport du nombre de décès observés dans une cohorte d'individus ou sous-population particulière au nombre de décès attendus si le taux de mortalité de la population générale s'appliquait aux individus de cette cohorte ou sous-population. Ainsi, un SMR supérieur à 1 implique que le taux de mortalité est plus grand pour la cohorte ou sous-population d'intérêt comparée à la population générale. Cette augmentation peut être secondairement inter-

prétée comme liée à l'exposition plus élevée que dans la population générale à un (ou des) facteur(s) de risque. La population générale est le plus souvent la population nationale correspondant aux années des données qui sont examinées et le nombre de décès attendus est calculé à partir des taux de mortalité dans cette population nationale en fonction de l'âge et du sexe (standardisation sur l'âge et le sexe) et pour les années concernées. Ainsi, l'augmentation éventuelle du SMR peut s'interpréter comme étant indépendante de la composition en âge et en sexe de la cohorte ou sous-population particulière.

Le risque attribuable (RA) ou fraction de risque attribuable (FRA) est une mesure d'impact qui rend compte de l'importance du facteur de risque au niveau de la population en termes de survenue de nouveaux cas de la maladie. Il n'a de sens que si l'exposition est un agent causal de l'affection étudiée. Il mesure la proportion de cas de la maladie que l'on peut attribuer au facteur de risque dans l'ensemble de la population. Il est fonction à la fois de la prévalence de l'exposition et du risque relatif (RR). Ainsi, si le risque relatif est faible ou modéré mais associé à une forte proportion de sujets exposés dans la population (forte prévalence de l'exposition), le risque attribuable peut être non négligeable.

ANNEXE 4

Systèmes de classification de la plausibilité d'une relation causale

Des systèmes de classification du degré de plausibilité de la nature causale d'une association ont été proposés et sont couramment utilisés en pratique. Ces systèmes intègrent des éléments proches des critères de Hill. Les deux plus connus concernent le domaine du cancer et sont celui du Centre international de recherche sur le cancer (Circ) qui dépend de l'Organisation mondiale de la santé (http://www-cie.iarc.fr/) et celui de l'« *Environmental Protection Agency* » aux États-Unis.

Le Circ réunit régulièrement des experts pour juger de la nature cancérogène ou non de l'exposition à des substances de toute nature présentes dans l'environnement et publie des monographies pour rendre compte de cette évaluation. Les données chez l'homme et l'animal sont prises en compte afin d'aboutir à une évaluation globale pour chaque substance et à une classification en cinq niveaux de plausibilité de la nature cancérogène d'une substance chez l'homme :

- groupe 1 : substance cancérogène ;
- groupe 2A : substance probablement cancérogène ;
- groupe 2B : substance possiblement cancérogène ;
- groupe 3 : substance inclassifiable ;
- groupe 4 : substance probablement non cancérogène.

Le groupe 1 : l'agent (le mélange) est cancérogène pour l'homme[75]

Cette catégorie n'est utilisée que lorsqu'on dispose d'*indications suffisantes* de cancérogénicité pour l'homme. Exceptionnellement, un agent (mélange) peut être placé dans cette catégorie lorsque les indications de cancérogénicité pour l'homme ne sont pas tout à fait suffisantes, mais qu'il existe des *indications suffisantes* de sa cancérogénicité chez l'animal de laboratoire et de fortes présomptions que l'agent (mélange) agit suivant un mécanisme de cancérogénicité reconnu.

75. Définition des cinq groupes en date de 1999. Version anglaise révisée en 2006, accessible sur le site Internet http://www-cie.iarc.fr/

Le groupe 2A : l'agent (le mélange) est probablement cancérogène pour l'homme

Cette catégorie est utilisée lorsque l'on dispose d'*indications limitées* de cancérogénicité chez l'homme et d'*indications suffisantes* de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire. Dans certains cas, un agent (mélange) peut être classé dans cette catégorie lorsque l'on dispose d'*indications insuffisantes* de cancérogénicité pour l'homme et d'*indications suffisantes* de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire et de fortes présomptions que la cancérogenèse s'effectue par un mécanisme qui fonctionne également chez l'homme. Exceptionnellement, un agent, un mélange ou une circonstance d'exposition peut être classé dans cette catégorie si l'on ne dispose que d'*indications limitées* de cancérogénicité pour l'homme.

Le groupe 2B : l'agent (le mélange) est peut-être cancérogène pour l'homme

Cette catégorie concerne les agents, mélanges et circonstances d'exposition pour lesquels on dispose d'*indications limitées* de cancérogénicité chez l'homme, et d'*indications insuffisantes* de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire. On peut également y faire appel lorsque l'on dispose d'*indications insuffisantes* de cancérogénicité pour l'homme, mais que l'on dispose d'*indications suffisantes* de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire. Dans certains cas, peuvent être classés dans ce groupe un agent, un mélange ou des circonstances d'exposition pour lesquels on a des *indications insuffisantes* d'une action cancérogène chez l'homme, mais pour lesquels on dispose d'*indications limitées* de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire, corroborées par d'autres données pertinentes.

Le groupe 3 : l'agent (le mélange, les circonstances d'exposition) ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme

Cette catégorie comprend essentiellement les agents, les mélanges et les circonstances d'exposition pour lesquels les indications de cancérogénicité sont *insuffisantes* chez l'homme et *insuffisantes* ou *limitées* chez l'animal de laboratoire. Exceptionnellement, les agents (mélanges) pour lesquels les indications de cancérogénicité sont *insuffisantes* chez l'homme mais *suffisantes* chez l'animal de laboratoire peuvent être classés dans cette catégorie lorsqu'il existe de fortes présomptions que le mécanisme de la cancérogénicité chez l'animal de laboratoire ne fonctionne pas chez l'homme. On classe aussi dans cette catégorie les agents, mélanges et circonstances d'exposition qui ne correspondent à aucune des autres catégories.

Le groupe 4 : l'agent (le mélange) n'est probablement pas cancérogène pour l'homme

Cette catégorie comprend les agents et mélanges pour lesquels on dispose d'*indications suggérant une absence de cancérogénicité* chez l'homme ainsi que

chez l'animal de laboratoire. Dans certains cas, peuvent être classés dans ce groupe des agents ou des mélanges pour lesquels les *indications de cancérogénicité pour l'homme* sont *insuffisantes*, mais pour lesquels on dispose d'*indications suggérant une absence de cancérogénicité* chez l'animal de laboratoire, constamment et fortement corroborées par une large gamme d'autres données pertinentes.

Dans ses 99 monographies (1972-2008), le Circ a ainsi évalué 935 substances et en a classé respectivement 105, 66, 248 et 515 dans les catégories groupe 1, groupe 2A, groupe 2B, groupe 3 ci-dessus et une seule dans la catégorie 4. Malgré la très grande utilité de ces évaluations, il faut noter que les éléments pris en compte s'inspirent des critères de Hill et sont donc sujets à des limites de même nature.

Imprimé par JOUVE, 11, boulevard de Sébastopol, 75001 PARIS
N° 464578V — Dépôt légal : Octobre 2008

Expertise collective

Cancer et environnement

Les cancers représentent en France la première cause de mortalité chez les hommes et la deuxième cause chez les femmes et figurent parmi les pathologies pouvant être liées à l'environnement.

À la demande de l'Afsset, l'Inserm a réuni un groupe d'experts afin d'établir un bilan des connaissances sur les liens entre l'exposition à des facteurs physiques, chimiques ou biologiques présents dans l'atmosphère, l'eau, les sols ou l'alimentation et neuf types de cancers en augmentation au cours des vingt-cinq dernières années : les cancers du poumon, les mésothéliomes, les hémopathies malignes, les tumeurs cérébrales, les cancers du sein, de l'ovaire, du testicule, de la prostate et de la thyroïde.

Sont analysés dans cette expertise, les données épidémiologiques sur les différents cancers, les connaissances sur l'exposition aux facteurs environnementaux, les mécanismes de toxicité des polluants, les questions relatives à l'exposition aux faibles doses.

Prix : 65 €

ISBN 978-2-85598-868-3
ISSN 1264-1782

afsset Inserm

www.inserm.fr

Inserm afsset
Cancer et environnement
Expertise collective