

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine



ANNEE 1994

THESE N° 55

1/1

LES CARCINOMES CUTANES CHEZ LES AGRICULTEURS



106 021224 3

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 19 Octobre 1994

par

Muriel MICHEL
épouse BUONO

née le 19 Mai 1969 à Aix-en-Provence (Bouches-du-Rhône)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur DUMONT	PRESIDENT
Monsieur le Professeur PIVA	JUGE
Monsieur le Professeur BERNARD	JUGE
Monsieur le Professeur PUJOL	JUGE
Madame le Docteur VALLEJO	MEMBRE INVITE

ex 3

Sibil.



**LES CARCINOMES CUTANES
CHEZ LES AGRICULTEURS**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 19 Octobre 1994

par

Muriel MICHEL
épouse BUONO

née le 19 Mai 1969 à Aix-en-Provence (Bouches-du-Rhône)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur DUMONT	PRESIDENT
Monsieur le Professeur PIVA	JUGE
Monsieur le Professeur BERNARD	JUGE
Monsieur le Professeur PUJOL	JUGE
Madame le Docteur VALLEJO	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE LIMOGES

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur PIVA

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur VANDROUX
Monsieur le Professeur DENIS

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude NEPHROLOGIE
ARCHAMBAUD Françoise MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean- Christian BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel ANATOMIE
CATANZANO Gilbert ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COLOMBEAU Pierre UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel .. PEDIATRIE
DENIS François BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

DESCOTTES Bernard.....	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre.....	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMAS Jean-Philippe.....	UROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean Paul	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre.....	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger	PEDO-PSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé.....	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
LABADIE Michel.....	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LABROUSSE Claude.....	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard.....	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MALINVAUD Gilbert.....	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
MENIER Robert	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques.....	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude.....	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy.....	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine...	PARASITOLOGIE
PILLEGAND Bernard	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent.....	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert.....	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel.....	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis.....	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

TABASTE Jean-Louis GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel NEUROLOGIE
VALLEIX Denis ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
WEINBRECK Pierre MALADIES INFECTIEUSES

MOULIN Jean-Louis Professeur associé à mi-temps

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes parents,

A Jean Pascal mon mari,

A Claudine ma fille.

Avec toute mon affection.

A notre Président et directeur de Thèse,

Monsieur le Professeur DUMONT

Professeur des Universités de Médecine du Travail
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez initiés et donné le goût pour la Médecine du Travail et la Toxicologie par vos connaissances dans ce domaine.

Vous nous avez toujours permis d'approfondir les sujets qui nous intéressaient.

Nous avons pu apprécier à maintes reprises vos qualités humaines et votre capacité à reconnaître le travail fourni.

Trouvez dans ces lignes et dans ce modeste travail l'expression de notre respectueuse gratitude.

A nos juges,

Monsieur le Professeur PIVA,

Professeur des Universités de Médecine Légale

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Doyen de la Faculté de Médecine

Nous avons bénéficié pendant toutes ces années de vos connaissances en Médecine du Travail et en Médecine Légale.

Puissiez-vous trouver ici l'hommage respectueux et la plus vive gratitude que l'on doit à un Maître de notre Faculté.

Monsieur le Professeur BERNARD

Professeur des Universités de Dermatologie

Médecin des Hôpitaux

J'ai pu apprécier semaines après semaines votre disponibilité et votre immense connaissance de la Dermatologie.

Vous me permettez de continuer dans la voie Toxicologique.

Je suis très honorée que vous acceptiez aujourd'hui de juger ce travail.

Monsieur le Professeur PUJOL

Professeur des Universités de Médecine du Travail
Praticien Hospitalier

Nous avons pu apprécier à plusieurs reprises
l'étendue de vos connaissances et vos qualités
pédagogiques.

Nous n'ignorons pas l'honneur que vous nous faites
de faire partie de ce jury.

A Madame le Docteur VALLEJO

Chef de Clinique Assistant des Urgences

Sans toi l'exploitation de cette enquête n'aurait pas été possible.

Tu as toujours été là pour nous apporter tes compétences en épidémiologie et nous avons pu apprécier au cours de ce travail, mais aussi tout au long de ces années, ta gentillesse toujours égale et ta disponibilité.

Trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

PLAN

INTRODUCTION

HISTORIQUE.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1.DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES INTERNATIONALES

- 1.1.RAPPEL ANATOMOCLINIQUE
- 1.2.DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES CARCINOMES CUTANÉS DANS LA POPULATION GÉNÉRALE
- 1.3.MISE EN ÉVIDENCE D'UN RISQUE RELATIF ÉLEVÉ DE CARCINOMES CUTANÉS CHEZ LES AGRICULTEURS
- 1.4.INCRIMINATION DE LA MANIPULATION DES PESTICIDES COMME FACTEUR DE RISQUE DE CARCINOMES CUTANÉS CHEZ LES AGRICULTEURS

2.BASES PHYSIOLOGIQUES ET MÉCANISMES D'ACTION DES TOXIQUES

- 2.1.RAPPEL DE L'HISTOLOGIE CUTANÉE
- 2.2.ÉQUIPEMENT ENZYMATIQUE DE LA PEAU
- 2.3.FACTEURS INFLUENÇANT LE MÉTABOLISME CUTANÉ
- 2.4.FACTEURS CONTRÔLANT LA CROISSANCE CELLULAIRE

3.CANCÉROGÈNE CUTANÉE

- 3.1.GÉNÉRALITÉS
- 3.2.ÉTAPES CLASSIQUES DE LA CANCÉROGÈNE
- 3.3.RAPPELS GÉNÉRIQUES ET GÉNÉTIQUES
- 3.4.HYPOTHÈSES ET MODES D'ACTION DES CANCÉROGÈNES CHIMIQUES

4.FACTEURS DE RISQUE-FACTEURS ÉTIOLOGIQUES DES CANCERS CUTANÉS

- 4.1.LES FACTEURS CONSTITUTIONNELS
- 4.2.LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX
- 4.3.L'HYPOTHÈSE CHIMIQUE

NOTRE ÉTUDE

1. LE CONTEXTE RÉGIONAL

- 1.1. LES PARTICULARITÉS GÉOGRAPHIQUES
- 1.2. LES PARTICULARITÉS DÉMOGRAPHIQUES :
- 1.3. LES PARTICULARITÉS ÉCONOMIQUES

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

- 2.1. TYPE D'ÉTUDE
- 2.2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE
- 2.3. LES MOYENS

3. RÉSULTATS

- 3.1. TAUX DE RÉPONSE
- 3.2. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION GÉNÉRALE DE L'ENQUÊTE
- 3.3. CARACTÉRISTIQUE DE LA POPULATION AGRICOLE
- 3.4. MANIPULATION DES PESTICIDES-HYGIÈNE

DISCUSSION

1. COMMENTAIRES

2. PRÉVENTION

- 2.1. PRINCIPALES MESURES TECHNIQUES GÉNÉRALES CONCERNANT L'UTILISATION DES PRODUITS PHYTOSANITAIRES
- 2.2. PRÉVENTION EN MATIÈRE DE TABAGISME
- 2.3. PRÉVENTION EN MATIÈRE D'ENSOLEILLEMENT

CONCLUSION

ANNEXE

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les carcinomes cutanés et des lèvres en particulier, représentent une affection plus répandue parmi les agriculteurs que parmi la population générale.

C'est ce que révèlent plusieurs études internationales : les agriculteurs semblent faire plus fréquemment que tout autre travailleur de plein air des carcinomes cutanés et des lèvres; ils sont par ailleurs globalement moins fumeurs que la population générale.

Une action cancérogène des produits chimiques contenus dans les traitements phytosanitaires d'usage croissant peut dès lors être envisagée.

Cette hypothèse professionnelle dans l'étiologie d'une pathologie constitue un pôle d'intérêt pour le médecin du travail. Il en a été ainsi depuis que le travail existe : des hommes (praticiens de l'Egypte ancienne, humanistes, Physiologistes...) depuis des siècles ont évalué et atténué les risques et les souffrances dus aux métiers.

Vis à vis de cette hypothèse toxique dans la survenue des carcinomes cutanés, certains auteurs, souvent sur la base d'études expérimentales sur peau de souris, ont été amenés à reconsidérer le métabolisme cutané des substances chimiques appliquées en "topiques", et la cancérogenèse cutanée pouvant découler d'un tel métabolisme. D'autres ont étudié d'un point de vue épidémiologique différentes catégories socio-professionnelles dont les agriculteurs porteurs de carcinomes cutanés.

Les travaux Français étudiant les liens entre les carcinomes cutanés des agriculteurs et l'usage des pesticides sont rares.

Le Limousin étant une région anciennement et traditionnellement agricole, il nous a paru intéressant de vérifier s'il existait au sein des patients porteurs de carcinomes cutanés et des lèvres une représentation plus importante des agriculteurs.

Nous pouvions espérer alors caractériser cette population du point de vue socio-économique, habitudes de vie par rapport au tabac et au soleil, habitudes de travail : manipulation de pesticides, conditions d'utilisation.

Dans ce but, nous avons choisi de faire deux études épidémiologiques descriptives et rétrospectives, basées sur un questionnaire commun :

- une étude sur les carcinomes des lèvres,
- une étude sur les carcinomes cutanés spino et basocellulaires de l'extrémité céphalique seulement, de façon à homogénéiser le risque par rapport aux ultraviolets dans les deux sexes.

L'étude des carcinomes des lèvres recense les cas pris en charge par les services d'Otorhinolaryngologie et de Radiothérapie du Centre Hospitalier de Limoges pendant dix années de 1983 à 1993, soit 51 cas.

L'étude des carcinomes cutanés spino et basocellulaires de l'extrémité céphalique, inclut 254 cas pris en charge pendant deux années par le Centre Hospitalier de Limoges.

Des questionnaires communs, portant sur le phototype, la profession, l'exposition solaire, les habitudes de travail des agriculteurs et la manipulation des produits phytosanitaires ont été envoyés aux sujets concernés ou à leurs survivants proches.

Une analyse des résultats et leur comparaison avec les données de la littérature nous ont permis en dernier lieu d'envisager les bases de nouvelles études, de rappeler les mesures de prévention à observer et de souligner le rôle du Médecin du Travail, "préventeur" et "informateur" dans le milieu du travail agricole en particulier.

Chapitre I

HISTORIQUE

La médecine du travail, est une discipline aussi vieille que le travail humain. Touchant à la fois à la toxicologie des matériaux et à la connaissance technique des métiers, la pathologie professionnelle et l'appréciation des aptitudes des hommes, le souci de l'hygiène et l'étude des ambiances dans les ateliers, enfin la détection et la prévention des surcharges psycho-physiologiques et des risques d'accidents, elle ne s'est développée de façon formelle qu'à une époque récente.

L'Egypte est sans doute le premier pays à avoir créé une véritable médecine du travail. Des papyrus et des inscriptions remontant à 2500 avant l'ère chrétienne retrouvent le titre de "grand médecin" inscrit sur la tombe d'un praticien désigné pour soigner la population ouvrière d'un village de la vallée des rois et celui de "médecin des serfs" décerné à un certain Metm. Ces médecins étaient chargés de veiller sur l'état de santé des ouvriers et des esclaves des grands chantiers. (Thorwald J. cité par M Valentin (Valentin, M 1978)). Cependant, comme souvent en matière d'histoire de la médecine, c'est en Grèce que la notion de pathologie professionnelle est sortie des limbes.

C'est dans les oeuvres d'Hippocrate (460-380) que figurent les premières descriptions objectives d'affections pathologiques professionnelles. On y trouve dans la description de la colique de plomb traduite ainsi : "l'ouvrier qui travaillait à l'extraction des métaux éprouva une constriction dans la région de l'estomac, le ventre se durcit, devint peu libre, se remplit de gaz, les tissus se décolorèrent. Le mal se jeta sur le genou gauche, il reprit ensuite le ventre, et à la fin il se termina par une crise". Pendant plusieurs siècles, la Grèce va tenir encore le premier rôle, sans cependant que surviennent d'innovations marquantes. Galien ne laisse au II^{ème} siècle que quelques passages sur les maladies Saturnines, ainsi qu'une description des luxations des lutteurs et un récit des troubles respiratoires présentés par les ouvriers d'une mine de

produits vitrioliques. Paul d'Egine au VI^e siècle reprit les signes rénaux, digestifs et neurologiques du saturnisme et plus généralement les intoxications d'origine professionnelles écrites dans ce que la traduction latine de 1512 appellera "praecepta salubria".

Il faut attendre en France le XIII^e siècle avec Arnaud de Villeneuve (1235-1313), puis Jean Fernel (1497-1558) pour voir apparaître les premiers écrits concernant l'hygiène, la physiologie et la toxicologie professionnelles. Le premier rédigea un traité de 110 chapitres où il décrivait les effets nuisibles de la chaleur, de l'humidité, des poussières, des poisons pouvant causer des troubles aux ouvriers. Il y ajoutait aussi les mauvaises postures. Le second s'intéressera aux coliques de plomb chez les peintres, aux intoxications mercurielles des doreurs et à l'origine professionnelle des affections vénériennes de la main chez les sage-femmes. C'est à l'aube du XVIII^e siècle qu'un pas définitif est franchi en matière de médecine du travail avec la parution vers 1700 du livre de Ramazzini sur "les maladies des travailleurs". Il a mis sur pied une étude des maladies professionnelles et des interférences médico-sociales entre les conditions de travail et la santé des hommes. Il différencie déjà deux causes essentielles de maladies chez les travailleurs : celles qui sont liées à "la mauvaise qualité des substances qu'ils travaillent et aux exhalaisons nuisibles qui s'en élèvent" et celles dont la cause "doit être rapportée aux mouvements violents et déréglés, aux situations gênantes et extraordinaires que beaucoup d'ouvriers donnent à leur corps". Il commence par les mineurs, en particulier les mineurs de mercure qui présentent des atteintes neurologiques, pulmonaires, des ulcères des membres. Il préconise des mesures d'hygiène destinées à protéger les travailleurs des nuisances professionnelles : vessie devant la bouche et le nez, pulsation de l'air malsain des galeries à l'aide de soufflets et de ventilateurs reliés à l'extérieur, changement régulier des gants pour ceux qui pratiquent les frictions mercurielles. Il n'hésite pas à descendre lui même au fond des puits pour évaluer "médicalement" les risques. Il connaît les tremblements, les paralysies, les coliques de plomb et la toxicité des couleurs de plomb (la céruse). Il recommande l'hygiène des blouses et des mains des peintres. Il décrit aussi l'alcoolisme professionnel des distillateurs et des marchands de vin, qu'il incite à s'abstenir des boissons alcoolisées et à s'aérer régulièrement. Il avoue qu'il ne connaît aucune "précaution propre à préserver les boulangers et les meuniers des poussières" qui les rendent asthmatiques. Il recommande le masque en toile mais cela ne suffit pas. Il décrit les nuisances du bruit avec les surdités précoces des meuniers, des forgerons.... La liste est encore longue d'effets secondaires liés au travail décrit par ce grand précurseur qui déclarait dans la préface de son livre : "Je me suis attaché en parcourant les boutiques des ouvriers (qui sont à cet égard la seule école où l'on peut s'instruire), à fournir les moyens de guérir et de prévenir les maladies qui les attaquent.... Je conseille

au médecin qui visite un ouvrier de s'asseoir sur le simple banc qu'on lui présente comme sur un fauteuil doré et d'interroger le malade consciencieusement et avec cœur... Aux questions que l'on pose habituellement, qu'il me soit permis d'ajouter la suivante : quel est le métier du malade?".

Dans les années qui suivirent la mort de Ramazzini, le rayonnement de son oeuvre ne fit que s'amplifier. Parmi ses nombreux disciples, il faut citer le Baron Antoine Morval, Guyton de Morveau et Auguste Tissot qui complétèrent ou reprirent ses théories d'un point de vue de physiologiste ou de chimiste. Tissot s'intéressa aux maladies des dirigeants et ses descriptions concernant l'épuisement au travail ne sont pas sans rappeler déjà des théories modernes et actuelles comme le "burn-out".

Au XIX^e siècle, la révolution industrielle due à la vapeur, le bouleversement économique amené par les guerres et le blocus, les migrations de population vers les villes, le renouveau universitaire, tout concourt à donner aux problèmes industriels un intérêt croissant et la médecine professionnelle ne reste pas en arrière. Mérat rédige une thèse sur "la colique métallique", Alibert décrit en 1814 les maladies de la peau et les rapports entre "la peau et les professions". C'est ensuite Orfila jeune médecin Espagnol formé en chimie qui va fonder la toxicologie moderne, base de la médecine du travail et de la prévention. Il faut citer aussi Jean d'Arcet qui va vouer sa vie à l'assainissement des ateliers.

C'est en 1906 qu'apparaît pour la première fois le terme "médecine du travail". A la suite d'une morbidité redoutable observée au cours de la construction du tunnel du Simplon en Italie, une "commission permanente" et une "association internationale" pour la "médecine du travail" sont créés lors de la réunion du premier Congrès International de Milan sous l'impulsion du Professeur Devoto.

En France Jules Amar mérite le nom de physiologiste du travail au sens actuel du terme. Sa thèse publiée en 1910 est consacrée au "Rendement de la machine humaine. Recherches sur le Travail". Il s'intéressa aux bonnes et aux mauvaises postures de travail, à leur retentissement sur le système articulaire, aux cadences de travail, au port de charges lourdes et à leur effet sur le système cardio vasculaire et pulmonaire. Il fut un des premiers à se pencher sur les possibilités d'adaptation au travail des mutilés de guerre et des sujets appareillés.

L'ébauche des premiers services médicaux d'entreprise se concrétise en France pendant la Grande Guerre, dans les usines d'armement, sous l'impulsion du ministre Albert Thomas, aidé par les médecins Lillois et Lyonnais Leclercq et Mazel, créateurs des centres de médecine préventive luttant contre les maladies et les accidents du

travail. Ceux-ci étaient pris en charge depuis 1898 par les employeurs, mais les premiers tableaux de maladies professionnelles datent en France officiellement du 25 Octobre 1919. Ils vont lentement se multiplier entre les deux guerres, tandis que commencent à se créer dans certaines grandes entreprises civiles les premiers services médicaux du travail, dont le rôle préventif n'est pas encore nettement défini. L'enseignement progresse aussi et en 1929, André Salmont fonde la chaire de prévention des accidents du travail au Conservatoire des Arts et Métiers. En 1930 avec le premier congrès de Liège Franco-Belge et la création d'un journal spécialisé à Lyon, la Médecine du Travail sort enfin des limbes. En 1936 Guy Hausser fonde les Archives des Maladies Professionnelles après avoir créé la première consultation spécialisée de pathologie professionnelle. Le 9 Juin 1940 paraît au journal officiel une "Instruction relative à l'organisation des services médicaux sociaux et de sécurité dans les entreprises visées par l'article 65 du livre II du code du travail". Il s'agissait d'une série de recommandations préfigurant les points les plus importants de la future législation de 1946. Sous le régime de Vichy, la loi du 31 Octobre 1941 fixe les fonctions des médecins inspecteurs du travail et celle du 28 Juillet 1942 détermine les modalités de fonctionnement des services médicaux du travail désormais rendus obligatoires pour un nombre important d'entreprises selon leur effectif en salariés. Le rôle des médecins du travail était de veiller au maintien de la santé des travailleurs examinés périodiquement et systématiquement, de s'assurer que chacun reçoive un emploi à la mesure de ses capacités et de ses forces et de contrôler les conditions de travail et d'hygiène dans les ateliers. L'épilogue à l'histoire de la Médecine du Travail arrive le 11 Octobre 1946, sous l'impulsion du professeur Henri Desoille, avec une loi qui détermine clairement le rôle, les moyens et les limites de la tâche du médecin du travail : suivi de la santé de chaque travailleur, évaluation de l'aptitude au poste, adaptation des postes de travail, étude des répercussions de nouvelles techniques sur la santé du travailleur, surveillance des ambiances de travail, surveillance des effets toxiques secondaires à la manipulation de produits toxiques...

Chapitre II

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES INTERNATIONALES

1.1. RAPPEL ANATOMOCLINIQUE (GROSSHANS 1989)

1.1.1. Carcinomes basocellulaires

C'est le carcinome le plus fréquent et le moins agressif sur le plan biologique. Il tire son appellation du fait qu'il est constitué de cellules ressemblant aux cellules basales de l'épiderme et des follicules pileux.

1.1.1.1. Type de description : l'ulcus rodens

Aspect clinique

Il débute par une petite élevation rosée de consistance molle, qui va s'étaler en un placard dont le centre se déprime, puis s'ulcère. C'est le stade de "l'ulcération en coup d'ongle" où l'on observe déjà l'aspect "perlé" caractéristique des bords. Ce bord peut également être télangiectasique avec de petites taches pigmentaires noires ou brunâtres. La lésion est indolente, torpide et il n'y a pas d'adénopathies satellites. Sans traitement, la lésion s'élargit et se creuse en conservant les mêmes caractéristiques. Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse histopathologique d'une biopsie ou de la pièce d'excision.

Aspect histopathologique

Il est caractéristique avec des amas cellulaires massifs ou trabéculaires constitués de petites cellules basophiles. Les cellules périphériques sont cubiques ou cylindriques, alignées en palissade sur une membrane basale PAS positive. Les cellules centrales sont rondes ou ovales, sans ordre précis, avec des limites cytoplasmiques floues sans filaments d'union visibles au microscope à photons. Sur cet aspect de base peuvent exister de nombreuses variations en rapport avec des processus de différenciation et/ou de régression tumorale :

- Images de différenciation : kératinisation, foyers de différenciation sébocyttaire ou excréto-sudorale.
- Images de régression :
 - . atrophie stellaire : aspect étoilé des cellules centrales,
 - . formations pseudokystiques (confluence d'atrophie stellaire et de zones de nécrose),
 - . fentes de clivage périphériques (accumulation de liquide autour des cellules périphériques),
 - . dépôts de matériel de membrane basale.

Une stroma réaction conjonctive et inflammatoire accompagne la tumeur. Plus à distance existent des infiltrats lymphocytaires et plasmocytaires.

1.1.1.2. Formes anatomocliniques

Carcinome basocellulaire nodulaire

C'est un nodule ferme bien circonscrit, translucide, souvent un peu pigmenté. Ces nodules peuvent être multiples et regroupés. La peau qui les recouvre est tendue, amincie, parcourue de télangiectasies.

Carcinome basocellulaire végétant

Cette forme clinique simule un carcinome spinocellulaire. Elle est rare. C'est une tumeur exophytique, bourgeonnante et ulcérée dont le caractère "perlé" n'est pas évident. Le diagnostic est avant tout histologique.

Carcinome basocellulaire plan cicatriciel

Il débute comme un ulcus rodens, puis s'étend de façon centrifuge en régressant dans sa partie centrale sur un mode cicatriciel. A la phase d'état la partie centrale de la lésion comporte une zone blanche atrophique avec quelquefois de petites

ulcérations correspondant à des restes tumoraux. La bordure reste nette, typiquement perlée, ronde et continue ou en arcs de cercle successifs interrompus par des zones cicatricielles. L'extension de la tumeur reste superficielle sans envahissement du derme réticulaire.

Carcinome basocellulaire pagétoïde

C'est l'équivalent à la peau du squirrhe mammaire. C'est une forme que l'on observe plus fréquemment à la face dans les régions nasales et orbito-palpébrales. Elle se présente sous la forme d'une plaque blanche, dure, infiltrée en profondeur, souvent rétractile et déprimée, parfois parcourue de télangiectasies. Elle peut s'ulcérer tardivement. Du point de vue histologique on note la présence d'une ou deux couches cellulaires, sans différenciation, ni alignement palissadique, au sein d'un stroma fibreux constitué d'une prolifération fibrocytaire et de fibres collagènes denses. Le processus tumoral est extensif en superficie et en profondeur.

Carcinome basocellulaire pigmenté

N'importe quelle forme de carcinome basocellulaire peut comporter la présence de pigments mélaniques, sauf la forme sclérodermiforme.

Histologiquement, le plus souvent, il n'y a que des dépôts de gros amas de mélanine dans le stroma et dans les zones de régression ou de nécrose (carcinome tatoué). Plus rarement il y a une prolifération de mélanocytes dendritiques associée à la prolifération de cellules basaloïdes.

Tumeur fibro-épithéliale de Pinkus

C'est une tumeur ferme, exophytique, sessile, de la couleur de la peau ou avec quelques marbrures pigmentaires, siégeant dans la région dorso-lombaire et ressemblant à un molluscum pendulum un peu fibreux. Ces lésions peuvent être multiples après traitement radiothérapeutique antiinflammatoire pour des douleurs vertébrales ou des examens radiologiques répétés pour une maladie pulmonaire (anciens tuberculeux ou silicotiques). Ces formes multiples peuvent être associées ou se compliquer de carcinomes pagétoïdes.

1.1.1.3. Formes topographiques

85 % sont localisés à la face. Il existe quelques formes topographiques particulières :

Localisation sur les membres

Des formes ulcéreuses typiques, pagétoïdes ou nodulaires peuvent être observées sur les avant bras et sur les jambes, en particulier chez les femmes dans cette dernière localisation. Sur le plan anatomoclinique, elles n'ont rien de particulier. La survenue de carcinomes basocellulaires palmaires ou plantaires est contestée. Souvent les tumeurs rapportées sont des tumeurs excréto-sudorales telles que des poromes eccrines bénins ou malins.

Localisations génitales

Les carcinomes basocellulaires vulvaires nodulaires, ulcérés ou pigmentés ne sont pas rares. Ils sont exclusivement localisés sur les zones pileuses des grandes lèvres. On peut observer de telles tumeurs sur les organes génitaux externes chez les hommes.

Localisations anales

Elles sont rares. Moins d'une centaine de cas sont décrits. Il y a surtout des carcinomes ulcéreux infiltrants, envahissant les cloisons recto-génitales et nécessitant dans certains cas une amputation ano-rectale.

1.1.1.4. Evolution, éléments du pronostic

Evolution spontanée

En l'absence de traitement la tumeur progresse lentement, doublant sa taille chaque année. Du fait d'une progression peu apparente, de l'aspect anodin, et de l'absence de symptomatologie les sujets attendent longtemps avant de consulter.

La malignité locale est différente selon la forme anatomoclinique : faible pour les formes superficielles et nodulaires facilement accessibles à un traitement curateur, moyenne mais assortie de difficultés d'ordre thérapeutique pour les carcinomes très ulcéreux, risquant de récidiver plus facilement sous une forme térébrante invasive. Une régression spontanée n'a jamais été observée mais serait théoriquement possible pour des tumeurs de 2 à 5 mm.

Eléments du pronostic

- Le siège : les sillons péri narinaires, les angles naso orbitaires, les régions rétro auriculaires sont plus précocement infiltrées en profondeur et récidivent plus fréquemment du fait d'une difficulté d'accès thérapeutique.

- Le niveau d'invasion : il n'y a pas de parallèle avec le mélanome, mais les carcinomes ayant dépassé le plan dermique récidivent plus fréquemment car ils sont souvent insuffisamment traités. Ce facteur pronostic se recoupe avec la forme anatomoclinique.

- L'antériorité d'un autre carcinome basocellulaire : dans ce cas il y environ 20% de risque de récurrence dans un délai de 18 mois.

- Les facteurs liés à l'hôte : peu importants.

- la qualité du traitement antérieur en cas de récurrence : la récurrence dans un stroma très cicatriciel a souvent un caractère infiltrant multifocal . Le succès des réinterventions tombe de 90 % à 50 % .

La taille n'a pas de valeur pronostique.

1.1.2.Carcinomes spinocellulaires

ce sont des carcinomes malpighiens kératinisants se développant à partir des kératinocytes de l'épiderme ou des muqueuses malpighiennes orificielles buccales, anales ou génitales. Ce sont des tumeurs malignes à croissance illimitée susceptibles d'infiltration, de destruction et de dissémination métastatique. La production de kératine de type épidermique est leur principal caractère anatomoclinique de différenciation.

1.1.2.1.Description type

C'est le carcinome spinocellulaire se développant sur la base d'une kératose actinique de la face : il se présente comme une tumeur jaune brunâtre, facilement hémorragique, à croissance exophytique, recouverte de croûtes adhérentes. Après ablation de ces croûtes apparaît une surface charnue irrégulière, plus ou moins végétante, criblée de minuscules dépressions d'où la pression fait apparaître des filaments de kératine ou de matériel nécrosé, les vermiotes du carcinome. La base de la tumeur est indurée et sa périphérie est inflammatoire.

A la phase d'état la tumeur se nécrose dans sa partie centrale et prend l'aspect commun : ulcéro-végétante, souvent friable et malodorante, mais en général indolore.

1.1.2.2.Formes morphologiques

- Carcinomes spinocellulaires ulcéreux : plus fréquents aux extrémités et sur les jonctions cutanéomuqueuses. Une forme particulière est "l'ulcère de Marjolin", survenant sur cicatrice de brûlure, très destructeur, avec envahissement rapide des plans musculo tendineux ou ostéo cartilagineux sous-jacents.

- Carcinomes spinocellulaires verruqueux : tumeurs végétantes exophytiques, papillomateuses et malodorantes. Les métastases sont tardives et se développent souvent sur les muqueuses buccales ou génitales. Une forme particulière est le carcinome cuniculatum survenant dans les régions pédieuses ou jambières et compliquant un mal perforant plantaire ou un ulcère de jambe.

1.1.2.3. Formes topographiques

Carcinomes spinocellulaires des zones transitionnelles cutanéomuqueuses:

Localisations à la lèvre inférieure

Elles représentent environ 50 % des carcinomes spinocellulaires du visage (Grosshans 1989). Il s'agit surtout de formes érosives à base infiltrée souvent associées à des lésions précancéreuses (leucoplasies nicotiques, chéilites actiniques kératosiques et fissuraires) du vermillon de la lèvre.

Ces lésions peuvent comporter précocement des métastases ganglionnaires, surtout si elles dépassent 6 mm d'épaisseur et si sur le plan microscopique elles sont peu différenciées et comportent des images de perméation périnerveuse.

Localisation au pénis

Ils sont généralement localisés sur le gland ou dans le sillon balano-préputial. Il s'agit surtout de formes ulcérées très indurées, plus rarement de formes verruqueuses survenant quelquefois dès 40 ans.

Localisation à la vulve

Les sièges préférentiels sont : les grandes lèvres (40%), le clitoris (17%), les petites lèvres (15%). Ces carcinomes surviennent surtout après la ménopause et le plus souvent sur un lichen scléreux dont les lésions restent visibles en dehors de la tumeur. Les formes ulcérées et indurées sont les plus fréquentes. Le risque de survenue de métastases ganglionnaires est parallèle à l'épaisseur maximale de la tumeur, le risque étant d'au moins 50% à partir d'une épaisseur de 3 mm.

Localisation à l'anus

Siège rare. Aspect fréquent d'ulcération torpide indurée. Souvent découvert à l'occasion de la survenue d'adénopathies inguinales métastatiques; il métastase aussi fréquemment au niveau des ganglions pararectaux.

Autres formes topographiques

- Les carcinomes spinocellulaires des pavillons de l'oreille sont précocement invasifs (chondrites douloureuses) et lymphophiles.
- Les formes multiples des mains, quand elles sont associées à des lésions kératosiques ou bowéniennes, doivent faire suspecter un arsenicisme chronique professionnel (viticulteurs) ou iatrogénique.
- Aux jambes, les carcinomes spinocellulaires compliquent parfois des ulcères torpides de cause veineuse. Mais ceci se voit surtout dans les pays tropicaux.
- Au scrotum il s'agit d'une forme historique décrite initialement chez le ramoneur exposé au brai de houille.

1.1.2.4. Formes étiologiques particulières

- Sur peau noire, les carcinomes spinocellulaires existent surtout là où la photoprotection mélanique est absente ou détruite : lèvre inférieure, ulcères torpides, cicatrices de brûlures, leucomélanodermies post inflammatoires, albinismes.
- Dans le Maghreb, ce sont surtout les formes multiples du xéroderma pigmentosum de l'enfant et la dégénérescence maligne des cicatrices de brûlures.
- Chez l'enfant Européen la survenue d'un carcinome spinocellulaire est exceptionnelle. L'incidence est de 10 à 15 pour 100 000 enfants par an. Ce sont pour l'essentiel des complications cutanées malignes de gnodermatoses.
- Les carcinomes spinocellulaires de novo, sans précession d'une lésion précancéreuse sont rares et sont histologiquement peu ou pas différenciés. Leur siège est ubiquitaire et leur pronostic mauvais.

1.1.2.5. Évolution et facteurs pronostiques

En l'absence de traitement l'évolution se fait vers la dissémination métastatique et la mort. Les premières métastases sont ganglionnaires dans le territoire de drainage de la tumeur. Leur survenue est tardive lorsqu'il s'agit de carcinomes sur kératoses actiniques de la face ou de formes verruqueuses. Elle est précoce dans les formes ulcéreuses et dans les carcinomes des extrémités, des oreilles, de l'anus et des organes génitaux externes et dans ceux qui compliquent des ulcères de jambe. Constitution des métastases ganglionnaires en 12 à 18 mois pour 25% des localisations à l'oreille, 30% pour ceux à la lèvre. Les métastases sont aussi plus précoces dans les formes histologiques indifférenciées ou ayant envahi le derme au delà du plan des glandes sudorales.

Les facteurs de risque sont :

- le siège : oreilles, extrémités, lèvre inférieure, ulcères de jambe.
- la forme clinique ulcéreuse sur transition cutanéomuqueuse, sur cicatrice de brûlure ou radiodermite.
- le niveau d'invasion dermique : derme profond, au delà des glandes sudorales.
- le degré de différenciation.

1.2.DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES CARCINOMES CUTANÉS DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

1.2.1.Incidence des carcinomes cutanés

Dans les pays tempérés de l'hémisphère Nord, les carcinomes spinocellulaires représentent selon les estimations et les régions 13 à 38% des cancers cutanés. A Dakar ils représentent 82,7% des cancers cutanés et surviennent beaucoup plus tôt qu'en Europe. A Strasbourg ils représentent 76,3% des cancers cutanés mais seulement 3,75% des cancers en général alors qu'en Afrique c'est la troisième cause de mortalité par cancer.

Des études épidémiologiques récentes font état d'une augmentation de l'incidence et d'une diminution de l'âge moyen de survenue des cancers cutanés du fait d'une plus grande précocité des kératoses actiniques précancéreuses imputée aux habitudes sociologiques modernes (vacances au soleil, voyages) voire à une détérioration du bouclier d'ozone de la stratosphère.

En France, les incidences standardisées pour les carcinomes cutanés sont de 28,5 chez les hommes et de 23 chez les femmes, pour des chiffres Européens et mondiaux respectivement de 26,4 et 13,9 - 16,9 et 8,7 (COPAS, (Comité de Prévention et d'Actions Sanitaires) 1989)

D'après Grosshans (Grosshans 1989) la fréquence des carcinomes basocellulaires est estimée à 15 à 50 pour 1000 malades venant consulter pour une affection cutanée tumorale. C'est une tumeur de l'individu de race blanche. La fréquence relative dans la race noire correspond à 1,7% de l'ensemble des cancers et à 3% de tous les cancers cutanés. Des chiffres publiés en 1972 (JNCI 1972) donnent les proportions suivantes par rapport à l'ensemble des cancers cutanés : Afrique 2 à 16%, Asie 12 à 40%, Europe 48 à 75%, Australie 48,2%.

Concernant les carcinomes spinocellulaires, toujours d'après Grosshans, l'incidence est plus élevée chez l'homme que chez la femme (sex-ratio : 2/1); ce ratio est de 20/1 si l'on ne considère que le carcinome de la lèvre inférieure. Il est tout aussi fréquent sur peau noire, non pas en raison de la photo-induction mais en rapport avec la dégénérescence maligne de dermatoses inflammatoires ou de divers troubles cutanés (cicatrices, ulcères...).

Au niveau régional, en Limousin, l'incidence brute annuelle des cancers tous types confondus augmente nettement à partir de 65 ans (Cf schéma 1) (COPAS, (Comité de Prévention et d'Actions Sanitaires) 1989).

Le sexe masculin présente une morbidité nettement supérieure à celle observée chez les femmes dans toutes les étiologies.

Après 65 ans, en terme d'incidence, les carcinomes cutanés (baso et spinocellulaires) représentent environ 340 cas pour 100 000 personnes (Cf schéma 2).

Chez l'homme entre 65 et 74 ans, les carcinomes cutanés comptent pour 5% des cancers, ce qui les place en quatrième position derrière prostate, côlon-rectum et poumon; Après 75 ans la fréquence est multipliée par 2,5; (Cf. schéma 3 et 4).

60% de ces carcinomes cutanés sont des basocellulaires. Leur fréquence s'accroît donc avec l'âge et leur incidence s'avère plus élevée chez l'homme (Cf schéma 5 et 6).

Chez l'homme entre 65 et 74 ans les cancers des lèvres et de la cavité buccale représentent 5,7% des cancers (le chiffre est négligeable chez la femme). L'incidence des cancers des lèvres s'accroît nettement après 75 ans (Cf schémas 7).

1.2.2.Répartition

1.2.2.1.Age

Le risque de survenue de carcinomes cutanés augmente avec l'âge. On note une nette élévation de l'incidence des carcinomes cutanés à partir de 55 ans pour les hommes, à partir de 65 ans pour les femmes, avec un maximum de risque après 75 ans.

C'est ce que révèle une enquête prospective faite de 1967 à 1969 en Angleterre par Whitaker (Whitaker, C J, Lee, W R *et al.* 1979) sur les carcinomes spinocellulaires.

Cette étude portait sur 781 patients. Le risque relatif était significativement plus élevé chez les agriculteurs masculins, aussi bien parmi ceux nés après 1931, que parmi ceux nés après 1951 (avec $p < 0,01$) (Cf Tableau 1). Wiklund (Wiklund, K, Dich, J *et al.*

1989) met aussi en évidence un risque plus élevé de cancers cutanés parmi les sujets nés avant 1914, donc de plus de 75 ans..

Concernant les cancers des lèvres, les jeunes populations (entre 20 et 64 ans) semblent plus exposées que les plus âgées (> 65 ans).

C'est ce que tend à démontrer une étude de Brownson (Brownson, R C, Reif, J S *et al.* 1989) faite dans le Missouri entre 1984 et 1988 qui s'est intéressée au risque relatif approché de cancer des lèvres dans une population d'agriculteurs du sexe masculin.

Le risque relatif approché (RRa) pour la tranche 20-64 était de 4,14.

Le RRa pour la tranche des plus de 65 ans était de 2,62.

Aucune relation ou étude n'ont été faites pour comparer cette tendance à une éventuelle évolution des habitudes tabagiques au sein des plus jeunes générations.

Burmeister (Burmeister, L F 1981), dans une étude faite dans l'Iowa parmi les agriculteurs de sexe masculin confirme cette tendance entre 1971 et 1978 en mettant en évidence un taux proportionnel de mortalité par cancer des lèvres de 4,65 chez les moins de 65 ans, et un taux de 1,51 chez les plus de 65 ans ($p < 0,05$). (Cf tableau 2)

Il s'est intéressé parallèlement à l'évolution des taux proportionnels de mortalité par cancer du poumon et de la vessie; les taux restent très bas, et il n'existe pas de différence significative entre les plus et les moins de 65 ans. Ceci tendrait à infirmer l'évolution des habitudes tabagiques vers une plus grande consommation parmi les plus jeunes.

Cette tendance à la survenue de cancers des lèvres chez les sujets de 20 à 60 ans est aussi mise en évidence par Reif et Pearce en Nouvelle Zélande avec un risque relatif à 2,62 avant 60 ans et à 2,20 après 60 ans (Reif, J, Pearce, N *et al.* 1989).

En France les chiffres cités par Grosshans (Grosshans 1989) sont proches de ceux de la littérature internationale.

Dans la région Limousin, les carcinomes cutanés sont des cancers du sujet âgé dont la fréquence augmente nettement à partir de 60 ans chez les hommes et à partir de 70-75 ans chez les femmes.

Les cancers des lèvres sont plus fréquents à partir de 50 ans (données du COPAS), ce qui ne correspond pas tout à fait aux résultats de la plupart des études internationales décrites. L'explication tient au fait d'un mélange de tous les cancers des voies aéro-digestives supérieures dans les chiffres donnés, sans distinction des

atteintes labiales. Or au sein des voies aéro-digestives supérieures, l'oro-pharynx domine et reste plus fréquent après 50 ans.

1.2.2.2. Sexe

Cancers cutanés et cancers des lèvres touchent plus souvent les hommes que les femmes. Au travers des différentes études on trouve environ 60% d'hommes atteints de cancers cutanés pour 40 % de femmes. Ceci peut témoigner d'une différence de sensibilité, mais aussi probablement d'une différence d'exposition aux risques, aussi bien solaire que professionnels toxiques.

En Limousin au travers des données du COPAS, les carcinomes cutanés dominant chez les hommes : incidence = 16,9 chez les hommes pour 8,7 chez les femmes (Cf Tableau 3). Le cancer des lèvres est un cancer essentiellement masculin.

1.2.2.3. Siège des lésions

La tête (visage, oreilles, lèvres, cou, cuir chevelu) est la localisation la plus fréquemment retrouvée. Elle représente environ toujours de 50 à 55 % des sites d'atteinte cutanée (Wiklund 1986 RR tête et cou=1,15)(carcinomes baso et spinocellulaires mélangés) (Wiklund, K et Holm, LE 1986).

Par ordre de fréquence décroissante des localisations on note : (Cf tableau 4 d'après (Whitaker, C J, Lee, W R *et al.* 1979) deux sexes confondus, $X^2 = 166,8$; $df = 7$; $p < 0,001$) (carcinomes baso et spinocellulaires confondus) :

- visage : 23 %
- oreilles : 21%
- cou et cuir chevelu : 5 %
- paupières : 2,3 %
- lèvres : 2 %

Selon Grosshans les carcinomes basocellulaires sont localisés pour 85 % au niveau de la tête et du cou. 75 % de ces tumeurs se situent au dessus d'une ligne allant du lobule de l'oreille à la commissure labiale. La répartition topographique serait du type (Cf Schéma 8 ci dessous):

30% aile du nez,
 21% joue,
 15% front,
 7% pavillon de l'oreille,
 5% péri-orbitaire,
 4% cuir chevelu,
 4% cou.

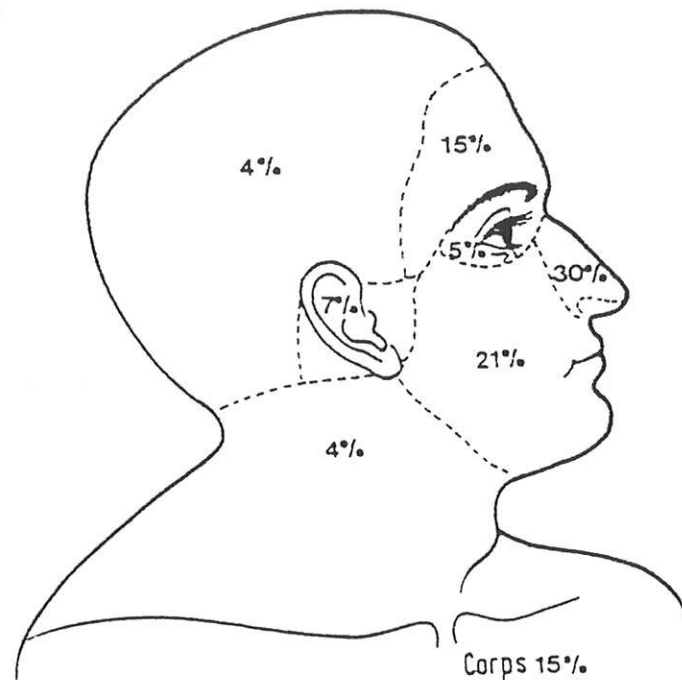


Schéma 8 : répartition topographique des carcinomes basocellulaires : 85% sont localisés à la tête et au cou.(Grosshans 1989)

Lorsque l'on considère les hommes et les femmes les localisations diffèrent. On constate que les hommes présentent plus fréquemment des atteintes au niveau des oreilles (pour 30 %), puis viennent ensuite visage, lèvres et cou à peu près dans les mêmes proportions (3-4 %) et enfin les paupières.

Chez les femmes par contre l'atteinte du visage domine. Viennent ensuite dans des proportions équivalentes, les oreilles et le cou, les paupières et très loin derrière les lèvres (0,9%). Les jambes sont aussi une localisation importante chez les femmes (25,6% contre 5,7% pour les hommes).

Whitaker, dans une étude cas témoins sur deux ans (1967-1969) (Whitaker, C J, Lee, W R *et al.* 1979), a essayé de corrélérer la survenue de cancers cutanés à certaines caractéristiques telles que :

- couleur des yeux,

- existence d'une atopie asthme, rhume des foins, eczéma,
- tabagisme,
- le fait d'avoir résidé pendant un an au moins dans un pays tropical.

- Il n'apparaît pas de corrélation significative entre cancers cutanés et couleurs des yeux. Il est vrai que dans 60 % des cas les cancers survenaient chez des sujets aux yeux clairs (bleu-vert), aussi bien chez les hommes que chez les femmes, mais avec un p compris entre 0,3 et 0,5.

- La corrélation avec le tabagisme n'était pas significative non plus (p compris entre 0,3 et 0,5 pour les hommes et 0,8 à 0,9 pour les femmes).

On remarquera quand même, en tenant compte des risques d'erreurs donnés dans cette étude, que 75 % des sujets étaient des fumeurs de cigarettes et 15 % des fumeurs de pipe. 60% parmi eux ont fait des cancers cutanés.

Aussi bien dans les localisations au visage qu'au niveau des lèvres, 76 % étaient des fumeurs de cigarettes. (Cf tableau 5).

- Une corrélation non significative a été trouvée avec la vie en pays tropical. 16% des sujets concernés par l'étude avaient vécu entre 4 et 7 ans à l'étranger entre 1 et 44 ans. 60 % d'entre eux ont fait un cancer du visage.

83 % n'avait jamais quitté leur pays. 56 % d'entre eux ont fait un cancer du visage.

- Une corrélation significative a été mise en évidence entre survenue de cancers cutanés et absence d'atopie chez les hommes ($0,01 < p < 0,05$). (Cf tableau 6).

1.3.MISE EN ÉVIDENCE D'UN RISQUE RELATIF ÉLEVÉ DE CARCINOMES CUTANÉS CHEZ LES AGRICULTEURS

Au travers de la littérature internationale (Canada, Etats-Unis, Europe, Suède, Scandinavie), les agriculteurs apparaissent protégés vis à vis des risques cardio vasculaires et du risque cancéreux, tous cancers confondus (Cf Tableau 7 et 8) (Lindqvist, C 1979; Petersen, G et Milhan, S 1980; Burmeister, L F 1981; Moller, J 1983; Wiklund, K et Holm, LE 1986; Axelson, O 1987).

Le risque de survenue de cancers pulmonaires, oesophagiens, vésicaux, coliques, hépatiques et rénaux, est notamment considérablement faible. Deux explications sont possibles :

- des biais de sélection,
- des facteurs liés au style de vie.

Les biais de sélection sont classiques en épidémiologie professionnelle, et recouvrent "l'effet travailleurs sains" (healthy worker effect). Le travail agricole est une activité rude. Les sujets fragiles ne sont pas capables d'assumer les tâches, ou pendant très peu de temps. Ils quittent alors cette activité. L'effet de cette sélection est de diminuer les taux de mortalité parmi les agriculteurs et de les augmenter dans la population générale.

D'un autre côté, les agriculteurs semblent avoir un style de vie plus sain que la population générale :

- vie au grand air loin des pollutions atmosphériques (qui peuvent augmenter pour certaines l'incidence de maladies cardio-vasculaires et pulmonaires),
- tabagisme moindre, qui expliquerait le faible taux de décès par cancer pulmonaire ou de la vessie, (Tableau 9 - Schéma 9) (INSEE 1988; CREDES, (Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé) 1992)
- activité physique, meilleure alimentation qui contribueraient à une protection vis à vis des cancers du colon.

Cependant, Franceschi (Franceschi, S, Barbone, F *et al.* 1993), dans une étude Italienne, relève une tendance inverse : augmentation du nombre de cancers des cavités oro-pharyngées et ascension des taux de cancers du côlon et du rectum parmi les agriculteurs nés après 1930.

Il y voit une traduction de l'évolution du mode de travail des jeunes agriculteurs : développement de la mécanisation qui diminue les efforts physiques, modification de l'alimentation avec tendance à l'excès pondéral, augmentation des habitudes alcooliques alors que le tabagisme reste moindre que dans la population générale.

Malgré tout, certains cancers semblent présenter un risque significativement plus élevé dans cette population. Ce sont :

- les cancers hématologiques (lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, leucémies, myélomes multiples),
- les cancers gastriques,
- les cancers prostatiques,
- les cancers cérébraux,
- et les carcinomes cutanés qui nous intéressent plus précisément. Il s'agit en particulier des carcinomes des lèvres et des carcinomes spino et basocellulaires. ((Whitaker, C J, Lee, W R *et al.* 1979; Wiklund, K 1983; Smith, AH *et al.* 1989; Jordan-Simpson, DA, Fair, ME *et al.* 1990; Pearce, N *et al.* 1990; Reif,

JS 1990; Stark, AD, Chang, HG *et al.* 1990; Blair, A et Zham, S H 1991; Gunnarsdottir, H et Rafnsson, V 1991; Blair, A, Zahm, S H *et al.* 1992; Franceschi, S, Barbone, F *et al.* 1993) (Cf Tableau 7).

De façon concordante, plusieurs études publiées mettent en évidence un risque plus élevé de survenue de carcinomes cutanés parmi les agriculteurs (Cf Tableau 10).

Blair dans un article en 1991 (Blair, A et Zham, S H 1991) citait 9 études consacrées à l'étude du risque relatif de carcinomes cutanés chez les agriculteurs. Les 9 montraient un risque relatif supérieur à 1 et 5 sur 9 avaient un risque relatif significativement élevé.

En 1990, Haguenoer (Haguenoer, J M, Cordier, S *et al.* 1990) s'intéresse au problème de la fréquence des cancers des voies aéro-digestives supérieures et à leur relation avec l'activité professionnelle. Il publie une étude cas témoins portant sur 283 sujets atteints de cancers des voies aéro-digestives supérieures pendant le premier trimestre 1983. Deux témoins sont choisis par cas et appariés en matière d'âge, consommation alcoolique et tabagique, pays d'origine, lieu géographique de résidence et activité professionnelle.

- 5,7 % de ces sujets sont porteurs d'un cancer des lèvres. Dans 93 % des cas il s'agit d'un spinocellulaire.
- Environ 6,9 % d'entre eux sont des agriculteurs.
- 4,9 % sont des pêcheurs et marins.
- 3,5 % des forestiers.
- 4,5 % des ouvriers de travaux publics.

Toutes atteintes confondues des voies aéro-digestives supérieures, les agriculteurs apparaissent assez protégés, avec un risque relatif inférieur à 0,9. Il en va de même pour les pêcheurs et les marins. Ceci concorde avec les données de la plupart des études internationales publiées quant à la protection des agriculteurs vis à vis du risque cancéreux.

Par contre le risque relatif approché par catégories professionnelles et par siège d'atteinte montre un risque significativement plus élevé de cancers des lèvres parmi les agriculteurs (RR a = 5,3 avec $p < 0,05$).

Cependant ces études restent peu nombreuses et surtout, bien que les risques relatifs soient supérieurs à un, toutes ne sont pas significatives. Malgré tout les études s'intéressant aux carcinomes cutanés et aux cancers des lèvres soulèvent un problème:

alors que les agriculteurs de tous les pays paraissent assez protégés vis à vis du risque cardio-vasculaire et cancéreux en général, le risque relatif pour ce type de cancers est significativement plus élevé dans la plupart des études.

1.4. INCRIMINATION DE LA MANIPULATION DES PESTICIDES COMME FACTEUR DE RISQUE DE CARCINOMES CUTANÉS CHEZ LES AGRICULTEURS

Le soleil a toujours été le principal facteur incriminé. L'exposition solaire du visage est à peu près comparable entre toutes les professions de plein air et quel que soit le sexe, or, le risque reste accru parmi les agriculteurs masculins laissant suspecter que le soleil n'est pas le seul facteur responsable.

Nous venons de voir par ailleurs que les agriculteurs fument moins que la population générale.

Il est plausible d'envisager, compte tenu de la multitude de produits manipulés par cette catégorie professionnelle, un rôle des produits de traitements dans la survenue de cancers cutanés (Whitaker, C J, Lee, W R *et al.* 1979).

Plusieurs de ces produits sont d'ailleurs reconnus comme cancérogènes chez l'animal et *in vitro* (Scotto, J et Fraumeni, J 1982) .

Quelques rares études se sont attachées à essayer de corréliser survenue de carcinomes cutanés et manipulation de produits de traitements (Scotto, J et Fraumeni, J 1982; Blair, A et Zham, S H 1991; Jordan-Simpson, DA, Fair, ME *et al.* 1990). Certaines n'ont pas été concluantes faute de nombre suffisant de sujets ou d'informations inexactes quant aux antécédents professionnels et aux pratiques d'exploitation des agriculteurs.

Certains auteurs, ayant relevé un risque anormalement élevé de cancer cutané parmi les agriculteurs, se sont attachés à essayer de mettre en évidence une relation entre cancer cutané et activité agricole spécifique.

C'est ainsi que Blair, dans une étude en 1982 (Blair, A 1982), portant sur les taux proportionnels de mortalité parmi les agriculteurs dans l'état de Washington entre 1950 et 1971 met en évidence (Tableau 11):

- un taux significativement élevé de cancers des lèvres et de carcinomes cutanés,
- un taux proportionnel de mortalité par cancers des lèvres et de la peau (mélanomes exclus) nettement plus élevé chez les céréaliers.

Reif et Pearce (Reif, J, Pearce, N *et al.* 1989) (Tableau 12) en Nouvelle Zélande, montrent eux un risque relatif approché plus important de cancers des lèvres parmi les éleveurs de vaches laitières (4,88), puis de bétail à viande (1,60). Viennent ensuite les arboriculteurs et cultivateurs sans distinction avec un risque relatif approché à 1,25.

On peut remarquer que Pearce et Reif ne distinguent pas les céréaliers dans leur étude. Cependant, les gros éleveurs de bétail couplent souvent cette activité à une activité céréalière importante de manière à nourrir le bétail. Les céréaliers et les éleveurs de bétail apparaîtraient donc comme les plus exposés au risque de cancers cutanés, sans qu'un lien très net se distingue cependant au travers des différentes études.

Par ailleurs, ce genre d'études souffre d'un effet " dilution" (Blair, A, Zahm, S H *et al.* 1992).

En effet, tous les agriculteurs (au sein de pays différents, mais aussi au sein d'un même pays) n'ont pas la même exposition aux risques, du fait de différences de cultures, d'élevage, ou de postes de travail. Or sous le terme "agriculteurs" une population très hétérogène est regroupée, qui va avoir tendance par effet de nombre à faire chuter les taux.

C'est ce qu'explique A. Blair dans un article paru en 1992 (Blair, A, Zahm, S H *et al.* 1992):

une étude faite sur 698 "agriculteurs" dans l'Iowa et le Minnesota aux USA montre que :

- 110 d'entre eux, soit 16% n'avaient jamais utilisé d'insecticides,
- 344, soit 49% n'avaient jamais utilisé d'herbicides,
- les agriculteurs ayant spécifiquement utilisé un pesticide, constituaient donc une très petite classe. Parmi eux 40% se servaient fréquemment d'acides phénoxy, et 20% d'organochlorés.

Si pour ces 40% manipulant des acides phénoxy le risque relatif pour un cancer donné était de deux fois supérieur à la moyenne, ce risque relatif ramené à la population totale chutait à 1,4. Idem pour les 20% qui étaient ramenés à un risque relatif de 1,2.

Il faudrait donc pouvoir regrouper les agriculteurs par type de cultures et de manipulation de produits pour faire des études valables. Une autre solution serait de faire des études au sein d'une population qui fabriquerait le produit (Pearce, N et Reif, J S 1990).

Malgré cet effet de dilution, le fait que plusieurs études mettent en évidence un risque relatif même faiblement supérieur à un est à prendre en considération.

2. BASES PHYSIOLOGIQUES ET MÉCANISMES D'ACTION DES TOXIQUES

2.1. RAPPEL DE L'HISTOLOGIE CUTANÉE

La peau constitue un organe pondéralement important de l'organisme : 5% à 10% du poids corporel total. Sa surface est voisine de 2m². C'est un tissu très organisé, constituant une barrière vitale pour l'organisme vis à vis de l'environnement extérieur. Classiquement elle est considérée comme l'association de trois régions distinctes : l'épiderme, le derme, l'hypoderme.

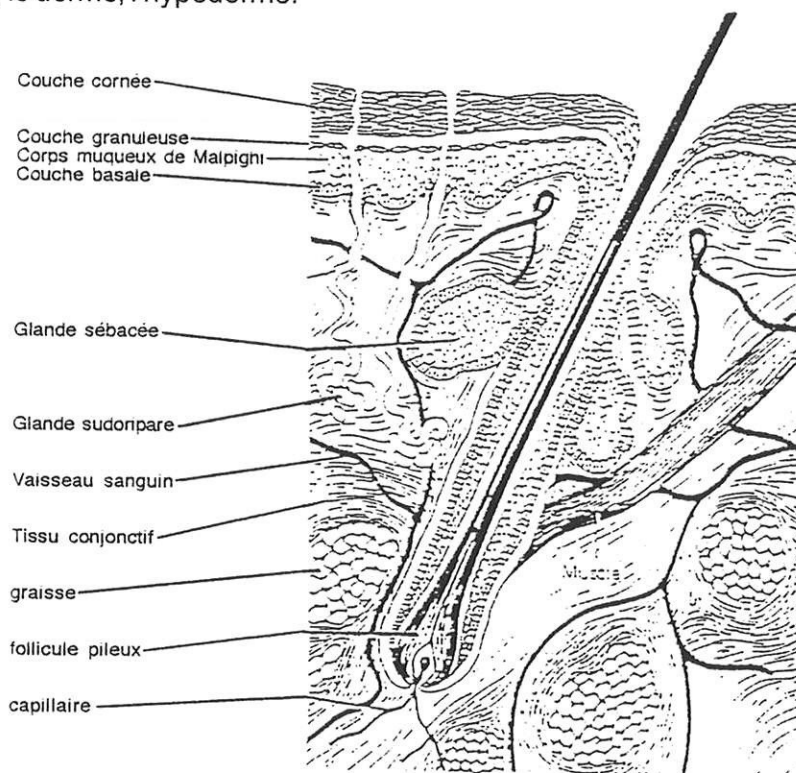


Schéma 10 : coupe de peau humaine

2.1.1. L'épiderme

est un épithélium de revêtement pavimenteux pluristratifié kératinisant. Les couches sont de la profondeur vers la surface :

- l'assise ou couche basale : c'est la couche proliférative. On y trouve aussi des mélanocytes (1 pour 10 cellules épithéliales)

- le corps muqueux de Malpighi ou couche des cellules à épines des Anglosaxons. Les cellules deviennent éosinophiles, s'aplatissent, et s'unissent par des desmosomes qui sont parfois visibles.

- la couche granuleuse : c'est le début de la maturation cornée, visible sous la forme de petits grains éosinophiles intracytoplasmiques.

- la couche cornée : les cellules sont dépourvues de noyau, leur cytoplasme ne contient plus que de la kératine. Cette couche desquame petit à petit.

- il existe également dans l'épiderme des cellules du système immunitaire appartenant à la lignée des monocytes macrophages et appelées cellules de Langerhans.

L'épiderme repose sur une membrane basale à peine visible en histologie traditionnelle qui le sépare du derme sous-jacent.

2.1.2.Le derme

est un tissu conjonctif assez lâche. On le divise en derme profond ou derme réticulaire dense, derme moyen et derme superficiel ou derme papillaire plus lâche. Il y circule des vaisseaux et des nerfs. Il existe deux réseaux capillaires : un sous l'épiderme, dans le derme papillaire, un en profondeur au contact de l'hypoderme.

Le derme contient également les annexes cutanées

2.1.2.1.Les annexes

- Les follicules pileux : embryologiquement les poils se développent à partir d'invaginations de l'épiderme, puis il y a spécialisation.

- Les glandes sébacées, développées à partir d'une invagination de la couche basale, s'abouchent le plus souvent au niveau d'un poil. Leur sécrétion s'effectue par desquamation (sécrétion holocrine).

- Les glandes sudoripares : il en existe deux types.:

* Les glandes sudoripares mérocrines sont des glandes tubuleuses dont la sécrétion est aqueuse. On les retrouve partout sauf au niveau des lèvres et du gland.

* Les glandes sudoripares apocrines ont une sécrétion laiteuse. Elles sont ubiquitaires mais elles sont majoritaires au niveau des aisselles, du périnée, du front.

L'épiderme et le derme reposent sur l'hypoderme

2.1.3.L' hypoderme

Il s'agit de logettes de tissu adipeux séparées par des septa fibreux.

Il existe des variations importantes concernant l'épaisseur relative de l'épiderme et du derme suivant la topographie. Il existe également des variations qui concernent les annexes.

2.1.4.Les lèvres

Elles sont divisées en deux versants : un versant cutané et un versant "muqueux" ou buccal. Le versant cutané a la particularité d'avoir une couche cornée très fine, le versant muqueux ne possède pas de couche cornée.

La peau est une barrière physique, mais elle peut aussi représenter une surface de contact, et une voie de pénétration importante pour l'ensemble des substances chimiques placées à son contact. Ceci peut entraîner une action locale ou une action systémique, comme en témoigne le large éventail de thérapeutiques transcutanées développées ces dernières années. L'absorption, et la pénétration cutanées sont en effet devenus des aspects très importants à considérer en pharmacologie et en toxicologie (Tauber, U 1989).

Des travaux récents dans ces domaines ont mis en évidence de nouvelles fonctions cutanées, en particulier des capacités métaboliques.

2.2.ÉQUIPEMENT ENZYMATIQUE DE LA PEAU

La peau renferme un équipement enzymatique qui lui permet de métaboliser les xénobiotiques appliqués à sa surface. Ces systèmes enzymatiques seraient impliqués dans l'observation de phénomènes toxiques, plus particulièrement pour des substances développant des effets cancérigènes locaux ou systémiques après application locale.

On sait actuellement que la peau est dotée d'un matériel enzymatique qualitativement comparable à celui du foie. La majorité des réactions métaboliques d'oxydation, réduction, hydrolyse (réactions de fonctionnalisation ou de phase 1), et de conjugaison (phase 2) y ont été mises en évidence. Les différences avec le foie résident dans la quantité de matériel enzymatique, et dans la vascularisation, beaucoup plus faibles. L'activité métabolique cutanée ne représente que 1 à 2 % de la capacité métabolique exprimée par le foie. Cependant un effet de premier passage a été envisagé et étudié au niveau cutané (Maronpot, R 1991).

2.2.1. Réactions d'oxydation

Les systèmes enzymatiques responsables des réactions d'oxydation sont localisés au niveau des fractions subcellulaires microsomiales et sont constitués par des monooxygénases catalysées par des hémoprotéines : les cytochromes P 450.

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de démontrer l'existence d'une famille de gènes Cyt P 450, comprenant environ une vingtaine d'isoformes différentes de Cyt P 450, définissant une spécificité de substrats et de réactions. La plupart de ces isoenzymes sont situés au niveau de la peau et sont responsables du métabolisme oxydatif de composés endogènes et exogènes. Les réactions d'oxydations nécessitent de l'énergie fournie par le système NAD(P)H.

Le métabolisme oxydatif a été très largement étudié avec des hydrocarbures polycycliques. Ces composés ne sont pas toxiques, par eux mêmes. Cependant au cours des réactions d'oxydation, des composés intermédiaires très réactifs (composés époxydes, radicaux libres) peuvent apparaître. Ces composés sont capables de se lier de façon covalente irréversible à des macromolécules (ADN, ARN, protéines endogènes) provoquant des mutations et altérations membranaires. Les réactions d'hydroxylation de carbures alicycliques ou aromatiques ne constituent pas l'essentiel des réactions d'oxydation détectées au niveau cutané. La désamination par l'intermédiaire de monoamines oxydases ou la déalkylation oxydative catalysée également par des mono-oxygénases Cyt P 450 dépendantes existent dans le métabolisme cutané.

Dans la peau, l'isoenzyme Cyt P 450 1 A 1 est très importante par son taux basal et par sa sensibilité aux agents inducteurs (cf infra).

L'aryl hydrocarbure hydroxylase (AHH), oxygénase catalysée notamment par la Cyt P1 450 est présente en quantité non négligeable au niveau des microsomes des couches superficielles épidermiques. Elle est capable de favoriser la formation de composés époxydiques cancérigènes impliqués dans la phase d'initiation du processus cancérigène.

C'est elle qui est notamment impliquée dans la métabolisation des hydrocarbures polycycliques aromatiques appliqués expérimentalement de façon topique sur la peau de souris (espèce particulièrement riche en AHH au niveau épidermique).

La plupart des travaux actuels, qui s'intéressent au métabolisme cutané, s'applique à comprendre le fonctionnement et la régulation des diverses formes de monooxygénases Cyt P 450. L'objectif est de déterminer le rôle de ces dernières dans les cancers cutanés.

Il est acquis en tout cas qu'elles permettent la formation de composés intermédiaires électrophiles mutagènes et initiateurs en particulier par les liaisons que ces composés établissent avec les bases de l'ADN.

2.2.2. Réactions de réduction

De nombreuses réactions de réduction ont été caractérisées au niveau cutané pour : l'hydrocortisone, la testostérone, des constituants de l'huile de croton...

Il existerait au niveau du cytosol des cellules épidermiques, une enzyme catalysant la réduction des quinones, la NAD(P)H quinone réductase. Elle jouerait un rôle de détoxification évitant la formation de semi quinones et de radicaux superoxydes (Tseng, WP, Chu, HM *et al.* 1968) allant dans le sens d'un équipement cutané de détoxification spécifique.

2.2.3. Réactions d'hydrolyse

Le plus souvent, les coupures hydrolytiques s'appliquent à des médicaments présentés sous forme d'esters ("prodrugs"), et permettent d'obtenir après application topique au contact d'une hydrolase une substance plus active pour une action locale ou systémique. L'alkylation d'une substance, permet aussi d'augmenter sa lipophilie, donc d'améliorer sa pénétration cutanée.

La localisation des estérases est cytosolique au niveau épidermique et dermique et leur spécificité de substrat est faible. Les composés libérés par les estérases deviennent d'excellents substrats pour les réactions de conjugaison. Ainsi les hydrolases préparent en principe à une détoxification.

Ces réactions de fonctionnalisation concernent aussi les xénobiotiques et parfois peuvent être le tremplin à la formation de composés toxiques. Il existe par exemple au niveau cutané une époxyde hydrolase qui transforme les époxydes en dihydrodiol qui pourront ensuite être transformés en diol époxydes mutagènes par l'AHH Cyt P1 450 dépendante (Klein-Szanto, A, Conti, C *et al.* 1991).

2.2.4. Réactions de conjugaison

Une des réactions majeures dans le métabolisme de phase II au niveau systémique (métabolisme hépatique) est la glucuronoconjugaison. La capacité de la peau à conjuguer des substrats à l'acide β glucuronique a été bien caractérisée : l'enzyme responsable est une uridine diphosphonate glucuronyl transférase (UDPGT). Les réactions de conjugaisons surviennent souvent après des réactions de phases I, notamment d'oxydation. L'UDPGT nécessite une phase d'activation du substrat sous

forme d'acide UDP-glucuronique. Des études in vitro sur peau ou cellules épidermiques en culture ont montré que des substrats tels que le benzo(a)pyrène (produit dérivé de la houille et du pétrole; groupe de substances dans lequel se rencontrent les cancérigènes expérimentalement les plus actifs) pouvaient être conjugués en donnant des glucuronides très hydrophiles, donc facilement éliminés (Schaefer, H et Filaquier, C 1992). Les autres types de conjugaisons détectées au niveau de la peau sont, la sulfoconjugaison, la S-glutathion conjugaison, et la méthylation, réaction intermédiaire de phase I et II, catalysée par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT).

Les enzymes responsables des réactions de conjugaison ont une plus grande concentration dans l'épiderme que dans le derme.

En résumé, la peau apparaît comme un tissu doté d'un système enzymatique complet et complexe, qui devrait lui permettre par des réactions de phase I et II d'exercer une action de détoxification et qui aboutit parfois au contraire à la production de métabolites intermédiaires cancérigènes et ou plus mutagènes que la molécule initiale. Toutes les hypothèses d'interaction sont envisageables, d'autant plus qu'existent de nombreux facteurs influençant l'activité enzymatique cutanée.

2.3.FACTEURS INFLUENÇANT LE MÉTABOLISME CUTANÉ (SCHAEFER, H ET FILAQUIER, C 1992)

2.3.1.La structure cutanée

L'activité métabolique est différente selon les tissus cutanés :

L'épiderme est le plus actif car, d'une part, étant peu vascularisé il autorise un contact enzyme molécule prolongé et donne le temps à une métabolisation. Il peut même se comporter comme un réservoir : certaines substances peuvent se lier avec des protéines et rester pendant de longues périodes à son niveau, avec la possibilité d'exercer un effet toxique. D'autre part les systèmes enzymatiques impliqués dans les réactions de phases I et II y sont plus nombreux. Quelques auteurs soulignent le fait que le derme disposerait pour certaines enzymes de taux supérieurs à l'épiderme, mais le temps de séjour y étant plus faible par l'existence d'une microcirculation, la métabolisation est réduite.

Les follicules pileux, les glandes sébacées, les glandes sudoripares apocrines sont décrites aussi comme des sites métaboliques actifs.

2.3.2.L'absorption transcutanée

2.3.2.1.Constitution variable de la peau en fonction de la topographie

L'épaisseur de la couche cornée et son intégrité sont des facteurs importants capables d'influencer la vitesse de pénétration cutané. Ainsi la peau scrotale est fine et très perméable ; il en est de même pour les lèvres ou les muqueuses.

2.3.2.2.État physique de la peau (Tseng, WP, Chu, HM *et al.* 1968)

La chaleur et la sueur augmentent la perméabilité cutanée.

L'hydratation de la couche cornée facilite le passage des substances hydrosolubles.

Une érosion ou une ulcération augmentent la pénétration des produits.

L'application de solvants qui dégraissent la peau comme le méthanol, l'acétone, l'hexane, l'éther, enlèvent sa sélectivité à la couche cornée, de même que l'application de détergents, même à faible concentration, améliorent la pénétration.

2.3.2.3.Caractéristiques physico-chimiques du produit (Klein-Szanto, A, Conti, C *et al.* 1991)

La pénétration transcutanée se fait selon un mode passif. La lipophilie propre du composé, comme pour les solvants organiques ou les organophosphorés, ou la lipophilie acquise après réactions chimiques du type alkylations, méthylations favorisent la pénétration.

Les molécules de bas poids moléculaire pénètrent plus vite que celles de poids plus élevé.

2.3.3.Facteurs d'induction et d'inhibition enzymatiques

L'activité des enzymes Cyt P 450 dépendantes peut être modulée par des substances inductrices ou inhibitrices. Il existe une grande variété de monooxygénases qui diffèrent entre elles par les isoformes de Cyt P 450 dont elles sont dépendantes par leur spécificité de substrat, mais aussi par leur réponse caractéristique au traitement par des inducteurs ou des inhibiteurs (Kyle, M et Farber, J 1991). On a pu par exemple démontrer que, chez l'homme, une grande quantité d'hydrocarbures polycycliques, de dérivés polycycliques halogénés (TCDD), ou de corticostéroïdes, avaient un fort



pouvoir inducteur sur la majorité des mono oxygénases Cyt P 450 dépendantes (Schaefer, H et Filaquier, C 1992).

Par contre des substances telles que la 5,6 benzoflavone, sont des inhibiteurs de l'AHH Cyt P 450 dépendante (Schaefer, H et Filaquier, C 1992).

Il existe des variations géniques, modifiant le degré d'activité de l'AHH Cyt P 450 dépendante. En effet, l'activité enzymatique de l'AHH est induite par la stimulation d'un récepteur Ah (arylhydrocarbène) lui même expression du locus génique Ah. Ce système Ah exercerait par ailleurs une sorte de rétrocontrôle sur l'expression d'un ensemble de gènes qui pourraient être responsables de l'action toxique. Le locus Ah régulerait l'action de plusieurs autres enzymes, outre la Cyt P1 450 responsable de la plupart de l'activité de l'AHH, la Cyt P3 450, l'UDP-glucuronyltransférase, l'ornithine décarboxylase (Gasiewicz, T 1991).

De même le TCDD est capable d'inhiber l'effet cancérigène du benzopyrène chez la souris. Cette action paradoxale pour un composé reconnu comme promoteur dans certains cas, comme initiateur dans d'autres (Gasiewicz, T 1991), résulterait de la capacité du TCDD à influencer les multiples activités enzymatiques cellulaires. Ceci lui permettrait de réduire la formation de 7,8 diol 9,10 époxy benzo(a)pyrène, composé terminal carcinogène du métabolisme du benzopyrène (Gasiewicz, T 1991).

L'intégrité de l'épiderme influence aussi l'activité enzymatique cutanée, puisque, expérimentalement, on s'aperçoit que dans le psoriasis l'activité en AHH est diminuée, alors qu'elle est augmentée dans l'acné. Il est intéressant de noter que le TCDD est à la fois chloracnéogène, activateur et inducteur de l'AHH, illustrant la variété d'action possible sur le système enzymatique cutané (Klein-Szanto, A, Conti, C *et al.* 1991).

2.3.4. Autres facteurs

Le métabolisme cutané dépend aussi de l'âge, du sexe.

2.4. FACTEURS CONTRÔLANT LA CROISSANCE CELLULAIRE

Plusieurs auteurs ont tenté d'expliquer par quels mécanismes étaient contrôlées la différenciation et la croissance épidermique permettant de maintenir une épaisseur constante.

Bullough en 1972 émettait l'hypothèse d'une homéostasie de l'épiderme maintenue par un système d'autorégulation (Klein-Szanto, A, Conti, C *et al.* 1991). Le rétrocontrôle négatif s'exercerait par le biais de chalcones (hormones like pour certains), protéines tissulaires spécifiques synthétisées par les cellules épidermiques, qui

contrôleraient la croissance de la couche basale. Ces chalcones n'ont pas été complètement purifiées et leur existence reste débattue. Elles inhiberaient la prolifération des cellules immatures (Maronpot, R 1991) en agissant sur des récepteurs membranaires. Elles seraient inhibées par les phorbols esters levant ainsi le contrôle.

Dans les années 70 à 80, les travaux concernant la régulation de la croissance épidermique se sont axés sur l'AMPc. L'adénylcyclase et la phosphodiésterase cyclonucléotidique ont une activité importante au niveau épidermique. Un accroissement au niveau cellulaire des taux d'AMPc inhibe la formation de kératinocytes. Les taux d'AMPc semblent régulés par des chalcones, des récepteurs bêta adrénergiques, des prostaglandines, et pourraient jouer un rôle dans des maladies prolifératives comme le psoriasis et la promotion tumorale (Cf infra).

La protéine kinase C (PKC) jouerait un rôle important également. Cette PKC est physiologiquement activée par le diacylglycérol. Le diacylglycérol est libéré ainsi que de l'inositol phosphate par la phospholipase C à partir de lipides membranaires. L'inositol phosphate contrôle le taux de calcium intracellulaire. Ce taux est un autre paramètre de régulation de la croissance épidermique. En effet un taux bas de calcium maintient la cellule dans un état de division, alors que des taux élevés induisent la différenciation terminale. Le calcium est nécessaire à l'action de la PKC. L'action de la PKC est aussi stimulée par les phorbol esters, le TCDD, et pourrait jouer un rôle dans la promotion tumorale (cf infra) (Klein-Szanto, A, Conti, C *et al.* 1991).

D'autres études impliquent des lymphokines, des facteurs β inhibiteurs de croissance (TGF β = transforming growth factor β), dans la multiplication cellulaire épidermique physiologique. Le TGF β est un inhibiteur de la croissance normale des kératinocytes. Il existe trois isoformes : le TGF β 1, β 2 et β 3. Au cours du processus tumoral cutané il y aurait modification de la transcription du TGF β 1 qui permettrait aux kératinocytes d'échapper au contrôle inhibiteur de croissance du TGF β 1. En effet, expérimentalement, après application de TPA sur peau de souris on constate l'induction de la transcription de la protéine TGF β 1. La forme intracellulaire est localisée au niveau des kératinocytes supra basaux ; la forme extracellulaire est localisée préférentiellement dans le derme. Lorsque l'on compare tissu tumoral (papillomes ou carcinomes) et tissu sain sur cet épiderme induit de souris, on constate un taux élevé d'ARN m de TGF β 1 dans les kératinocytes basaux mais pas dans les cellules tumorales. (Fowlis, DJ, Flanders, KC *et al.* 1992).

Les cellules de Langerhans se sont vues attribuer par certains auteurs un rôle d'immuno surveillance contre les infections virales, et de contrôle du développement de cellules néoplasiques avec l'aide de cellules natural killer épidermiques (Klein-Szanto, A, Conti, C *et al.* 1991).

Il ressort de ces résultats plusieurs points importants :

- la peau et les muqueuses ne sont pas seulement des barrières physiques, ce sont de véritables organes dotés d'un équipement enzymatique qui peut être rendu très performant sous l'action d'inducteurs enzymatiques, ou dans des conditions modifiant la perméabilité cutanée.

- Cet équipement enzymatique, et notamment le système des monooxygénases Cyt P 450 dépendantes, peut aboutir à la production de composés intermédiaires cancérigènes (composés époxy). Ce système enzymatique oxydatif apparaît comme un pourvoyeur de composés initiateurs au cours de la cancérogenèse cutanée à laquelle nous allons nous intéresser maintenant.

3.CANCÉROGENÈSE CUTANÉE

3.1.GÉNÉRALITÉS

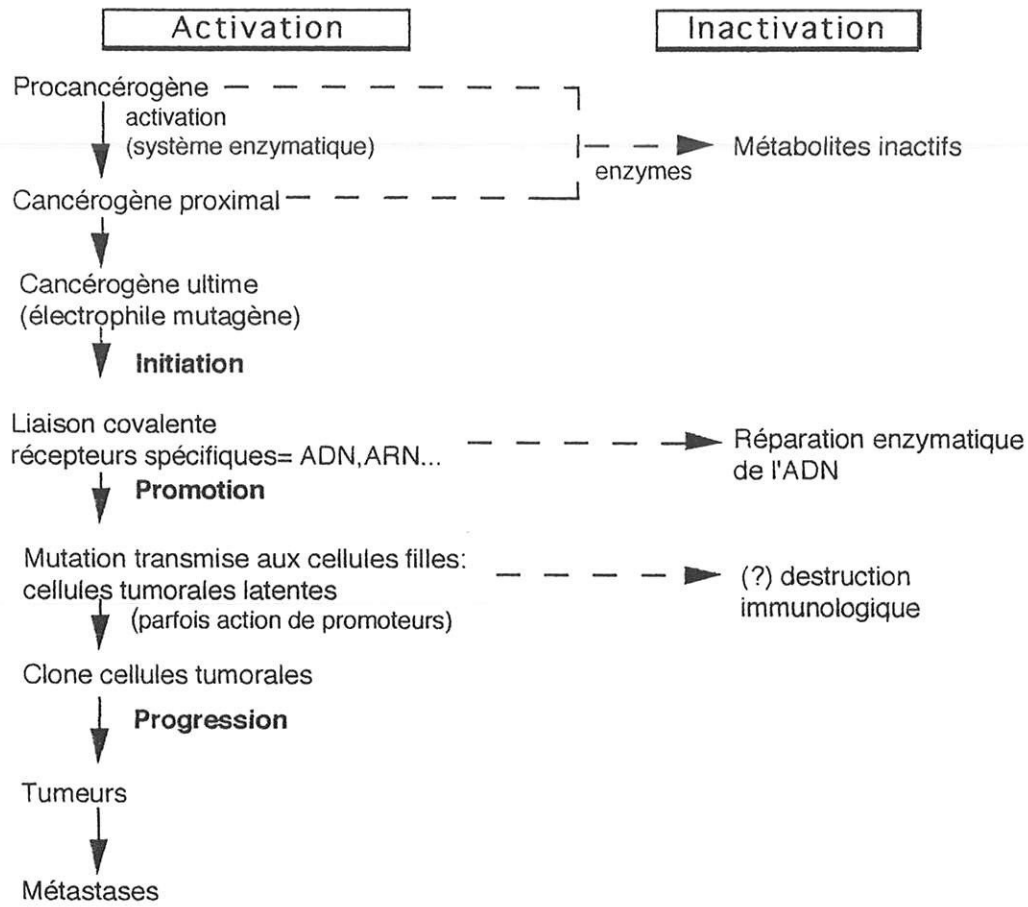
La cancérogenèse cutanée a été prise comme modèle de mécanisme de cancérisation il y a déjà longtemps, puisque les premiers auteurs s'y sont intéressés vers les années 60 sur peau de souris. La cancérisation est un phénomène graduel à étapes. Trois étapes se succèdent, appelées :

- 1 - initiation,
- 2 - promotion,
- 3 - progression.

La figure ci après récapitule ces étapes, ainsi que les modifications morphologiques et génétiques qui les caractérisent.

Grossièrement, l'initiation est un phénomène rapide qui n'entraîne aucune modification morphologique visible des tissus. C'est la conséquence de l'action d'un cancérogène cutané sur l'ADN des cellules épidermiques cibles . La conséquence est une mutation devenant transmissible lors de la multiplication cellulaire et qui est alors irréversible.

Une substance promotrice, n'est pas capable d'entraîner de cancérisation à elle seule. Elle peut provoquer des remaniements morphologiques et biochimiques importants mais qui peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement topique.



La progression, est le mécanisme qui aboutit à la transformation cancéreuse du tissu par accumulation de remaniements génétiques successifs sur des cellules initiées et promues.

Ainsi, concrètement au niveau de la peau, une initiation par application topique de Diméthyl Benzathracène (DMBA) suivie d'une promotion par du TPA (ester phorbol) entraîne dans un premier temps la formation d'un état précancéreux sous forme de papillomes. Certains de ces papillomes vont régresser, d'autres vont évoluer vers des carcinomes spinocellulaires avec la poursuite de l'application de promoteur, comme si un seuil irréversible de mutation devait être atteint avant d'entraîner une cancérisation inéluctable.

3.2.ÉTAPES CLASSIQUES DE LA CANCÉROGENÈSE

3.2.1.L'initiation

L'initiation consiste en une mutation au niveau de l'ADN qui donne une capacité potentielle à la cellule de proliférer. Cette capacité peut rester quiescente pendant des mois ou des années. En principe il existe des systèmes de réparation intra cellulaire de ce type de mutation. Cependant, si avant que cette réparation survienne, une multiplication cellulaire se produit, la mutation devient stable, fixée, irréversible. Dès lors qu'une mutation s'est fixée, un cancer est latent. La plupart des études ont montré que les cancers proviennent en fait d'une prolifération monoclonale d'une cellule initialement mutée. Cette initiation peut survenir après une seule exposition, mais il existe un risque cumulatif et le risque de survenue d'un cancer est dose dépendant. Le délai entre l'initiation et l'apparition de la tumeur (cf promotion) peut être variable.

Le mécanisme d'initiation s'observe avec des substances électrophiles, des esters, des radicaux libres, qui peuvent former des liaisons covalentes avec l'ADN. La majorité des cancérogènes connus sont à la fois initiateurs et promoteurs et ainsi peuvent induire rapidement des cancers, d'autant plus qu'ils sont appliqués ou administrés de façon répétée. Histologiquement une cellule initiée est indistinguishable d'une cellule normale.

En résumé, l'initiation est :

- irréversible,
- cumulative,
- histologiquement inapparente,
- ne peut induire de cancer sauf action secondaire d'un promoteur,
- les initiateurs sont considérés comme cancérogènes,
- l'initiation survient avant l'action d'un promoteur,
- une seule exposition peut suffire,
- les composés électrophiles et ceux capables de contracter des liaisons covalentes avec l'ADN sont des mutagènes.

Au niveau cutané certaines substances se sont révélées être seulement des initiateurs (urethane, diol-époxydes dérivés du Benzo(a)Pyrène et du DMBA). D'autres, notamment les hydrocarbures polycycliques aromatiques (PAH) sont des cancérogènes complets (initiateurs et promoteurs).

Il est intéressant de noter que des initiateurs chimiques cutanés le sont aussi bien après application topique qu'après administration orale ou intrapéritonéale. Ceci confirme le rôle d'intermédiaires métaboliques, que ceux ci soient synthétisés au cours du passage hépatique puis transportés au niveau cutané (per os ou intrapéritonéal), ou synthétisés au niveau cutané (topiques).

C'est là qu'interviennent toutes les monooxygénases, peroxydases, hydrolases évoquées dans la métabolisation cutanée. Elles provoquent la formation de composés électrophiles créant des liaisons de covalence avec certaines bases de l'ADN et constituant l'élément mutationnel initial. Il semblerait même que chaque initiateur ait un tropisme particulier et caractéristique pour telle ou telle base de l'ADN *in vivo* (DiGiovani, J 1992).

3.2.1.1. Action génique des initiateurs

Le caractère irréversible de l'initiation laissait suspecter une mutation sur un ou des gènes intervenant dans le contrôle de la croissance cellulaire.

Expérimentalement, aussi bien sur des tumeurs animales que sur des tumeurs humaines, des gènes sont plus fréquemment altérés. C'est le cas de la famille des gènes Ras (Ha-ras, Ki-ras, N-ras) qui codent pour une protéine p21 dont le rôle exact n'a pas encore été élucidé.

Le DMBA induit une mutation sur ce gène, mais cette mutation seule n'est pas suffisante pour provoquer une tumeur maligne (Balmain, A, Ramsden, M *et al.* 1984)

D'ailleurs, expérimentalement, la contamination de cellules épidermiques en culture par le V-Ha-ras (Cf. oncogènes), induit une initiation et même le développement de papillomes, mais la formation de tumeurs malignes nécessite l'application prolongée de promoteur du type TPA (Brown, K, Quintanilla, M *et al.* 1986). Ceci laisse quand même suspecter un rôle important joué par le gène Ha-ras dans la cancérisation cutanée. (DiGiovani, J 1992).

Il semblerait enfin que les mutations survenant sur ce gène soient ponctuelles portant sur une seule base d'ailleurs assez spécifique de l'initiateur (Brown, K, Quintanilla, M *et al.* 1986). Cependant 80 % sont des transversions A → T sur le codon 61 de c-Ha-ras.

3.2.1.2. Cellules cibles pour les initiateurs

Les cellules cibles de l'épiderme pour les cancérogènes chimiques sont surtout les cellules germinales basales. Cette théorie avait été déduite de la constatation expérimentale, qu'il était plus facile d'induire des tumeurs cutanées chez des souris jeunes de moins d'un an que chez des vieilles souris. Or le nombre de cellules

germinales de l'épiderme de souris diminue avec les années. Plus tard des méthodes de séparation cellulaire et de migration selon les différences de densité ont montré que les cellules les plus denses étaient les cellules germinales et qu'elles étaient porteuses du plus grand nombre de mutations de l'ADN. Deux hypothèses s'opposent pour expliquer ce phénomène : la première serait une différence dans l'aptitude à réparer des mutations chromosomiques entre kératinocytes différenciés et cellules germinales ; la deuxième repose sur des différences de métabolisation entre ces deux types cellulaires.

Concernant l'aptitude à la réparation, les résultats des différents auteurs divergent. Certains comme Bowden (Bowden, GT, Hohneck, G *et al.* 1977) montrent sur cultures de cellules épidermiques de souris une capacité plus grande des cellules basales à réparer des mutations induites par les UV. D'autres, comme Gill (Gill, RD, Butterworth, BE *et al.* 1991) montrent au contraire sur cultures de kératinocytes différenciés de souris nouveaux nés une réparation plus efficace par ces cellules des mutations induites par des substances chimiques.

L'hypothèse métabolique soulève la question d'une possible métabolisation des carcinogènes dans les couches supérieures différenciées de l'épiderme, avec transport secondaire vers des cellules moins différenciées et plus sensible à l'action mutagène (DiGiovani, J 1992).

Des études complémentaires seront nécessaires pour compléter ces données.

3.2.2. La promotion

Une substance promotrice est une substance obligatoirement appliquée ou administrée après l'action d'une substance initiatrice. Les doses utilisées ne sont pas suffisantes pour être cancérigènes s'il n'y a pas eu avant, l'action d'un initiateur. Le promoteur permet à une cellule initiée d'exprimer son potentiel cancérigène. Si une substance appliquée en même temps qu'une substance initiatrice provoque l'apparition d'un cancer, cette substance est appelée co-cancérigène (le co-cancérigène n'est pas mutagène). Le promoteur interfère avec l'expression de l'information génétique codée par le DNA. Il provoque la répression ou favorise l'expression de tel ou tel gène de façon assez spécifique selon le produit considéré.

Certains promoteurs agissent par interaction avec des récepteurs de la membrane cellulaire, du cytoplasme, ou du noyau (hormones, dioxine, phorbols esters, biphényls polychlorés); d'autres sont mitogènes et stimulent la synthèse d'ADN provoquant la prolifération cellulaire.

La métabolisation joue un faible rôle : le promoteur est promoteur dans sa totalité et sa structure quaternaire moléculaire semble déterminer son type d'action. Il existe aussi une spécificité de tissu ; ainsi le 12 O tétra décanoyl phorbol 13 acétate est un cancérigène cutané et gastrique mais n'a pas d'effet hépatique.

Une autre hypothèse d'action réside dans l'élaboration de radicaux libres. Le rôle possible comme promoteur des radicaux libres a été déduit de la capacité à inhiber une promotion ou une progression tumorale par l'action d'une superoxyde dismutase like, de l'alphatocophérol, ou du glutathion. Les promoteurs provoquent généralement aussi une diminution des défenses antioxydantes telles que la super oxydedismutase, la catalase, la glutathion peroxydase, favorisant la présence prolongée de radicaux libres électrophiles toxiques (Trush, M et Kensler, T 1981).

En résumé un promoteur :

- n'a pas d'action cumulative,
- a une action sensible et modulée par des agents environnementaux , alimentaires,
- son administration doit se faire après celle d'un initiateur,
- le plus souvent il faut une administration durable ou prolongée,
- n'entraîne pas de liaisons covalentes avec l'ADN et n'est pas électrophile,
- agent non mutagène, c'est un co-cancérogène.

Au niveau cutané, les promoteurs les plus étudiés ont été les phorbol esters. Ce sont des dérivés tétracycliques diterpéniques de phorbols estérifiés en position 12 ou 13. Le plus connu est le TPA.

Leur activité promotrice est en relation étroite avec leur structure.

D'autres substances chimiques ont été testées par la suite, et se sont révélées être promotrices. Des facteurs physiques, comme les UV ou les traumatismes physiques répétés et prolongés ont une action promotrice (Lowe, N, Verma, AK *et al.* 1978).

3.2.2.1. Modifications cellulaires entraînées par les promoteurs cutanés

Quelques heures après l'application topique de promoteur tel que le TPA sur peau de souris apparaissent oedème, érythème et réaction inflammatoire.

Vingt quatre heures après, le derme est infiltré par les leucocytes et on note un accroissement du nombre des cellules germinales. Cette activité mitotique des couches basales persiste un à deux jours après une application unique de TPA. Sans renouvellement d'applications, les modifications morphologiques régressent et l'épiderme retrouve son aspect normal en deux à trois semaines.

L'entretien des applications provoque un état d'irritation permanent avec hyperplasie.

Après six semaines, des tumeurs bénignes commencent à apparaître. Après quinze semaines, des papillomes multiples surviennent.

3.2.2.2. Modifications biochimiques et moléculaires ; Rôle de la protéine kinase C (PKC)

Dans un premier temps, l'application de phorbol diester provoque une diminution de l'incorporation de thymidine tritiée. Puis secondairement le taux d'acides nucléiques et la synthèse protéique augmentent.

Parallèlement on assiste à un turn over accéléré des phospholipides, une accumulation de prostaglandines, une diminution de la sensibilité aux chalcones, une diminution de l'activité superoxyde dismutase dans les couches basales, une diminution des récepteurs aux glucocorticoïdes, une augmentation de l'activité xanthine oxydase et ornithine décarboxylase qui élève le taux de putrescine et de spermidine épidermiques (O'Brien, TG 1976; Astrup, EG et Paulsen, JE 1981).

En 1982 Castagna (Castagna, M, Takai, Y *et al.* 1982) montraient une capacité pour de faibles doses de TPA à induire l'activité de la PKC, calcium et phospholipides dépendante pour son activité. La PKC est activée in vivo par le Diacylglycérol 1,2 (DAG). Le TPA agirait comme du DAG (Castagna, M, Takai, Y *et al.* 1982) et serait capable d'augmenter in vivo les taux de DAG (Mufson, RA 1984).

Les PKC constituent une famille de neuf kinases. Les PKC α , β 1, β 2 et γ sont dépendantes des taux de calcium pour leur efficacité. Toutes ces isoenzymes sont activées par le TPA. Les autres isoformes sont calcium indépendantes mais phospholipides dépendantes et seulement deux sont activées par le TPA.

Des études récentes (Osada, S, Mizuno, K *et al.* 1990; Bacher, N, Zisman, Y *et al.* 1991) impliquent la PKC dans la transduction cellulaire et le contrôle du degré d'hyperplasie des cellules épidermiques.

Des interactions mal comprises encore avec l'EGF et le TGF α interviendraient dans cette activité. La fixation de l'EGF sur le récepteur EGF (EGFr), par activation de l'EGFr tyrosine kinase entraînerait l'hydrolyse de l'inositol et la phosphorylation de phospholipides. Ces derniers génèreraient des seconds messagers tels que du DAG activateur de la PKC, de l'inositol triphosphate qui, par action sur les canaux calcium, modifieraient la concentration intracellulaire en calcium.

Il existe donc une communauté de médiateurs mis en jeu par ces différents facteurs. Par ailleurs aussi bien la PKC que les facteurs de croissance sont capables in vitro et in vivo d'augmenter l'expression de gènes tels que c-myc, c-fos et c-jun. Cependant des études complémentaires seraient nécessaires pour cerner mieux les interactions d'autant plus que les cellules initiées sont des cellules modifiées au niveau

génique et dont la réactivité aux facteurs de croissance n'est peut être pas la même que les cellules normales.

Toutefois ces différents facteurs semblent impliqués dans le phénomène de promotion et de prolifération cellulaire.

3.2.2.3. Action sur le système oxydatif

Bien que, par définition, un promoteur n'induit pas de liaisons de covalence avec l'ADN, il apparaît pourtant que le TPA peut stimuler la production d'anions superoxydes (O_2^-) et parallèlement diminue l'activité des systèmes antioxydants (SOD et catalase) au niveau épidermique de souris, rapidement après son application.

Le rôle éventuel de ces radicaux dans la promotion cellulaire n'est pas très bien compris. Certains auteurs s'accordent à penser que des métabolites intermédiaires électrophiles peuvent avoir une action promotrice (Guyton, KZ, Bhan, P *et al.* 1991). Il y a sans doute une action génique sous-jacente et cumulative aux mutations induites par l'initiation (Gènes c-fos et c-jun suspectés - (Abate, C, Patel, L *et al.* 1990)). Expérimentalement sur leucocytes humains et sur kératinocytes de souris, le traitement par du TPA est capable d'entraîner des remaniements chromosomiques et des modifications chimiques de certaines bases (thymine, uridine et guanine) de l'ADN (Wei, L, Wei, H *et al.* 1993). Ce qui ne peut être remis en cause est le fait qu'effectivement, expérimentalement, l'usage de substances antioxydantes est capable d'inhiber l'étape de promotion tumorale.

3.2.2.4. La sélection cellulaire au cours de la promotion

La promotion cellulaire implique le développement d'un clone de cellules initiées. Plusieurs hypothèses ont été formulées pour essayer d'expliquer ce phénomène de sélection cellulaire.

La première théorie repose sur l'hypothèse d'une sensibilité différente entre cellules initiées et cellules épidermiques normales. Cette différence proviendrait de la présence d'une mutation génique au niveau des cellules initiées, mutation concernant notamment le gène Ha-ras. La mutation sur ce gène pourrait avoir deux conséquences : premièrement augmenter le synthèse de $TGF\alpha$; deuxièmement altérer le signal de transduction. Les cellules initiées porteuses de telle mutation auraient une sensibilité plus grande au $TGF\alpha$.

La seconde théorie est basée sur l'hypothèse d'une réponse erronée au signal de différenciation cellulaire, qui serait induite par le promoteur. Expérimentalement on a pu montré que l'application de promoteurs accélérerait et amplifierait le processus de différenciation des cellules initiées, alors qu'elles ne réagissaient plus au stimulus

physiologique de différenciation cellulaire (par exemple l'élévation de la concentration extracellulaire en calcium). En fait certains laboratoires ont pu montrer que le traitement topique de peaux de souris par des promoteurs augmentait la production de TGF β mRNA et donc de protéines TGF β . Le TGF β inhibe la synthèse d'ADN des kératinocytes humains et de souris, mais de nombreuses lignées cellulaires issues de cellules transformées sont résistantes à cet effet.

La dernière hypothèse évoque une cytotoxicité du promoteur envers les cellules normales, qui donnerait un avantage de croissance aux cellules initiées protégées. Par exemple les cellules mutées pourraient avoir un phénotype qui les rende résistantes à l'action des radicaux libres. Ce mécanisme suppose aussi que le promoteur de façon directe ou indirecte exerce une action sur la prolifération cellulaire.

Ces mécanismes d'action étant mal maîtrisés, rien ne s'oppose à penser qu'il y a probablement intrication de ces différentes hypothèses pour expliquer la prolifération anormale des cellules initiées.

3.2.2.5. Les facteurs capables de modifier la promotion

L'action de certaines de ces substances a été déduite des modifications biochimiques induites par les promoteurs, notamment les phorbols esters (Cf. Supra). Ces actions ont été confirmées expérimentalement. Il s'agit

- d'antipromoteurs : antiinflammatoires stéroïdiens, rétinoïdes, inhibiteurs de protéases, inhibiteurs du métabolisme de l'acide arachidonique, antioxydants, inhibiteurs de la synthèse des polyamines, inhibiteurs de la PKC ...

- de copromoteurs : prostaglandines F₂ et E₂ (cette action est vraie pour le TPA et les phorbol esters en général qui activent la PKC, la phospholipase A2 et la cyclooxygénase (Aizu, E, Yamamoto, S *et al.* 1990)), chrysarobine, interféron γ (l'INF Gamma et seulement lui possède expérimentalement une action de copromoteur lorsqu'il est utilisé avec le TPA. Il agit sur la perméabilité vasculaire et l'activité de l'ornithine décarboxylase selon les doses. (Reiners, JJ, Cantu, A *et al.* 1993).

- facteurs diététiques (résultats controversés quant à l'action anti ou co promotrice) : régimes hyper caloriques, acides gras

- autres facteurs dont les conditions d'action restent à préciser : l'état immunologique (acquis ou modifié par l'action même des initiateurs ou des promoteurs), le rayonnement UV, le déterminisme génétique, âge, sexe, hormones (métabolisme des glucocorticoïdes).

3.2.3. La progression

Elle signifie l'apparition et le développement de cellules malignes. La progression désigne souvent les étapes qui correspondent à la transformation de tumeurs bénignes en tumeurs malignes, ou le passage d'un bas grade à un haut grade de malignité.

C'est au cours de cette phase qu'apparaissent le caractère invasif, la possibilité de métastases, les anomalies biologiques, et les caractéristiques morphologiques de dédifférenciation, d'hétérogénéité cellulaire.

Le mécanisme le plus plausible de la progression est qu'au cours du développement tumoral se produit une sélection de cellules exprimant des caractères malins plus importants que les autres et capables de se diviser plus rapidement.

En fait la différence entre promotion et progression est plus théorique que pratique, et la promotion pourrait être considérée comme une étape initiale de la progression. Dans les deux cas l'événement important qui survient est l'expression de la capacité cellulaire à croître indépendamment de tout phénomène de régulation de la croissance et de la multiplication cellulaire. Les seules différences cellulaires entre ces deux phases, ne pourront être mises en évidence que par le développement de techniques histologiques perfectionnées telles que immunocytochimie, cytochimie, hybridation *in situ*, afin de visualiser des proto-oncogènes et des oncogènes.

3.2.3.1. Modifications génétiques accompagnant la progression tumorale

Il est généralement admis que des modifications génétiques supplémentaires sont nécessaires à l'évolution maligne des cellules de papillomes chimiquement induits sur peau de souris.

On a constaté que les cellules de papillomes restaient diploïdes jusqu'à un certain stade (10 semaines de promotion) puis devenaient aneuploïdes (après 30 à 40 semaines de promotion) (Aldaz, CM, Trono, D *et al.* 1989).

Ces auteurs ont constaté des altérations chromosomiques du type trisomie 6 suivie secondairement de trisomie 7. Ces anomalies pourraient constituer des événements critiques dans la progression tumorale et seraient indépendants du type de promoteurs. Des pertes de l'extrémité distale du chromosome 7 ont été relevées avec une constante fréquence dans des tumeurs malignes laissant suspecter la présence à ce niveau du chromosome 7 de gènes supresseurs jouant un rôle dans la progression tumorale.

Des études récentes (Bianchi, AB, Aldaz, CM *et al.* 1990) ont incriminé le gène Ha-ras dans le processus de progression. En effet les cellules de certains carcinomes

spinocellulaires sont porteuses d'un gène Ha-ras amplifié ou à l'état homozygote. Des anomalies ont été notées concernant le gène fos laissant suspecter une action complémentaire de ces deux gènes dans la transformation papillome- carcinome.

Les derniers gènes impliqués ont été les gènes suppresseurs. Ils jouent un rôle quand leur fonction est altérée à la suite de mutations ponctuelles ou de délétions ou de monosomie chromosomique, en permettant une division cellulaire anarchique. Le principal incriminé est le gène p53, muté dans 25 à 50 % des tumeurs étudiées cutanées ou autres (Ruggeri, B, Caamano, J *et al.* 1991; Soussi, T 1993). Le type de mutation dont est porteur le gène est assez spécifique de l'agent promoteur. Il est corrélé à un mauvais pronostic en terme de survie.

3.3.RAPPELS GÉNIQUES ET GÉNÉTIQUES

3.3.1.Généralités

Une grande variété de composés chimiques sont cancérogènes:

- hydrocarbures aromatiques polycycliques (benzo(a)-pyrène, diméthylanthracène)
- amines aromatiques
- divers médicaments
- composés naturels (aflatoxine B1)
- composés inorganiques (arsenic, chrome, nickel...)

La diversité structurale des substances en cause, tend à démontrer qu'il n'y a pas de propriétés structurales associées à l'action cancérogène.

Certains cancérogènes agissent directement, d'autres doivent être métabolisés avant de devenir cancérogènes. Ce sont des procancérogènes. Tous les composés intermédiaires de ce métabolisme sont appelés cancérogènes proximaux et le composé final qui réagit avec la cible est le cancérogène terminal. Ce dernier est en général très électrophile et attaque les groupes nucléophiles dans le DNA ou d'autres protéines créant des liaisons de covalence mutagènes (action d'initiation).

Le site d'attaque le plus commun est la guanine, et l'addition de divers cancérogènes aux atomes N₂, N₃, N₇, O₆, O₈, de cette purine a été noté. C'est le cas de réactions d'alkylation sur ces atomes provoquées par des organophosphorés tels que le diméthoate, le malathion, le parathion, le méthylmonocrotophon, le trichlorfon. Ces réactions d'alkylation se font le plus souvent par des groupes méthyls (Garett, M, Stack, H *et al.* 1992). Il est probable que ces lésions persistantes et non réparées jouent un rôle primordial dans la survenue de cancers .

Les études réalisées sur les cellules cancéreuses, ont montré que l'expression des gènes y est profondément modifiée. Des gènes qui devraient être actifs ne le sont plus et vice versa. On considère que dans toutes les espèces existent des gènes qui, dans certaines conditions, peuvent provoquer des cancers. Dans leur état inactif ils sont appelés proto-oncogènes, et dans leur état actif oncogènes. Le processus cancérogène débiterait par des altérations structurales de quelques gènes, qui se traduiraient par des modifications à effet promoteur d'autres molécules présentes dans les cellules. Le processus de cancérisation débiterait dès lors par la stimulation au hasard d'un proto-oncogène, et la modification d'activité des autres gènes cellulaires nécessaires pour que le proto-oncogène une fois activé puisse s'exprimer. Pour être cancérogène, un produit devra être à la fois mutagène et promoteur. La plupart des cancérogènes chimiques sont mutagènes. Cette action mutagène peut être démontrée à l'aide du test de Ames (souche de *Salmonella Tiphymurium* déficiente pour le gène permettant la synthèse de l'histidine qui récupère cette capacité après action d'un mutagène).

3.3.2. Gènes et oncogènes

Environ 10 000 gènes sont présents dans le génome humain. Ils se répartissent en deux types de gènes : des gènes de structure et des gènes de régulation. Les gènes de structure sont des séquences nucléotidiques codant pour la synthèse de protéines qui vont permettre la fonction physiologique de la cellule. Certains autres gènes de structure vont coder pour la synthèse de protéines propres à un certain type de cellules. Par exemple les immunoglobulines des lymphocytes B, le collagène des fibroblastes...

Les gènes de régulation contrôlent l'activité des gènes de structures ainsi que celle d'autres gènes de régulation. Ce sont eux qui sont responsables de la mise en route, de la poursuite, de l'arrêt de la transcription des gènes de structure. C'est par exemple grâce aux gènes de contrôle que les érythroblastes synthétisent de l'hémoglobine et pas du collagène. Toutes les cellules nucléées de l'organisme possèdent la totalité du génome. Certains gènes seulement sont transcrits en fonction du type de cellules.

Les oncogènes sont des gènes de structure "dominants" : c'est à dire qu'ils codent pour la synthèse de protéines capables de transformer le phénotype de la cellule. Initialement les oncogènes avaient été décrits comme des gènes transformés de rétrovirus. Ces oncogènes n'étaient pas nécessaires au cycle viral mais étaient responsables de la transformation maligne de la cellule hôte infectée. Plus tard, grâce aux progrès de la génétique moléculaire, il est apparu que ces oncogènes viraux transformants n'étaient pas en fait des gènes propres au virus mais plutôt des gènes de cellules eucaryotes capturés au cours de l'infection de ces cellules par le rétrovirus.

Les premières études ont été faites par P. Rous sur le poulet. Puis nombre d'agents transmissibles capables d'induire des tumeurs ont été identifiés chez les oiseaux et les mammifères. Ces études ont montré que beaucoup de ces agents étaient des virus à ARN ou rétrovirus, à génome constitué d'un brin unique d'ARN.

Après avoir pénétré dans une cellule, le virus est décapsulé et l'ARN est rétrotranscrit en ADN grâce à une enzyme : la transcriptase reverse. Cette enzyme est apportée par le virus, codée par lui. La copie d'ADN est ensuite insérée dans le génome de l'hôte. Elle peut rester quiescente ou être transcrite en ARN qui peut être encapsulé et générer un nouveau virus.

Les études sur rétrovirus transformants ont montré qu'ils portaient des séquences d'ADN d'origine mal connue pouvant conférer un phénotype malin à des cellules infectées.

Après intégration dans le génome de l'hôte, un événement de recombinaison peut survenir de sorte que, lorsqu'il est excrété, le rétrovirus emporte avec lui un fragment de l'ADN de l'hôte. Si ce fragment contient un gène stimulant la prolifération cellulaire, et si le virus "active" ce gène par l'un des promoteurs forts de ses séquences adjacentes (séquences LTR), l'infection ultérieure d'autres cellules par ce rétrovirus provoquera leur transformation. De tels virus apportent un potentiel de croissance aux cellules qu'ils infectent. Le phénomène d'acquisition d'un segment d'ADN de la cellule hôte s'appelle transduction. Il se pourrait que la transduction s'accompagne de mutations ponctuelles sur ces segments d'ADN. Les virus pourraient donc être cancérogènes en accroissant le potentiel de croissance cellulaire mais aussi en modifiant l'expression de gènes impliqués dans la croissance cellulaire, c'est à dire en activant des proto-oncogènes.

Ces oncogènes une fois dans le rétrovirus sont appelés oncogènes viraux ou v-onc. Ces mêmes oncogènes dans la cellule eucaryotes sont appelés oncogènes cellulaires ou c-onc ou encore proto-oncogènes. Au cours de la capture de ce proto-oncogène cellulaire le virus perd quelques gènes de structures. Cette perte de gènes le rend incapable de se répliquer en l'absence de virus helper. Des gènes homologues à ces oncogènes rétroviraux ont été retrouvés dans le génome d'espèces animales et végétales. La conservation de ces proto-oncogènes au cours de l'évolution des espèces laissait supposer qu'ils jouaient un rôle important pour les fonctions cellulaires. Il est connu actuellement que ces proto-oncogènes cellulaires codent pour des protéines exerçant un contrôle sur la multiplication cellulaire, la croissance cellulaire, la différenciation. Depuis que l'on sait que le cancer résulte d'une altération de la croissance et de la différenciation cellulaire, le rôle potentiel d'une modification de ces proto-oncogènes apparaît évident. Il n'est pas non plus surprenant de retrouver dans l'ADN de cellules tumorales humaines et animale des oncogènes identiques aux oncogènes des rétrovirus transformant. Par convention, les oncogènes transformants furent dénommer par une abréviation à trois lettres provenant du virus d'origine. Par exemple

le gène transformant du virus de la leucémie myélocytaire aviaire fut appelé *myc* et code pour des protéines nucléaires. Toujours par convention cette dénomination a été étendue aux proto-oncogènes cellulaires homologues (cf tableau 14).

3.3.2.1. Fonction des proto-oncogènes

Plus de vingt proto-oncogènes ont été identifiés, le plus souvent par leur "présence" dans des rétrovirus transformants. L'hypothèse selon laquelle ces gènes seraient impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire a été confirmée par plusieurs exemples spécifiques.

- L'oncogène *sis* s'est retrouvé identique au gène codant pour l'une des sous unités du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF). Le PDGF, substance produite par les plaquettes et d'autres cellules, agit comme un puissant stimulus de la croissance et de la division cellulaire et intervient dans les processus normaux de réparation tissulaire.
- Le proto-oncogène *erb B1* est le gène du récepteur du facteur de croissance épidermique. La liaison du facteur de croissance à son récepteur entraîne une chaîne d'événements qui déclenche la mise en jeu nucléaire d'un signal mitotique.

Un certain nombre d'oncogènes qui codent pour des protéines nucléaires (*myc*, *myb*, *fos*) sont vraisemblablement impliqués dans le contrôle de la transcription des gènes ou de la réplication de l'ADN.

- Une transcription accrue de proto-oncogènes a été observée au cours de la régénération de tissu perdu; par exemple après lobectomie hépatique.
- Les gènes *raf* et *mos* codent pour la protéine kinase C impliquée dans le contrôle de la croissance cellulaire et de la différenciation.

Il apparaît clair que toute altération de ces proto-oncogènes peut conduire à des perturbations graves de la croissance et de la différenciation cellulaire.

3.3.2.2. Activation des proto-oncogènes

Un oncogène est un proto-oncogène altéré qualitativement ou quantitativement et dont le résultat est une transcription erronée.

Plusieurs mécanismes d'activation sont possibles.

Mutation ponctuelle

La transduction rétrovirale permet l'acquisition par le virus d'un fragment oncogénique d'ADN de la cellule hôte. Oncogène signifie proto-oncogène activé. La transduction peut s'accompagner de l'acquisition de mutations ponctuelles, de délétions, de fusions de gènes à l'intérieur de la séquence codante du proto-oncogène transduit. Ceci a été mis en évidence expérimentalement par comparaison du gène transformant

du cancer vésical humain (obtenu par test de transformation de cellules 3T3 de souris) au gène *H-ras* activé, issu par la même technique, de cellules de tumeur pulmonaire de souris. Ces deux gènes étaient semblables confirmant l'origine cellulaire eucaryote commune des oncogènes. Par ailleurs aucun réarrangement majeur ne différenciait ce gène *ras* de son équivalent normal dans des cellules de vessie humaine non tumorale. La séquence du gène révéla cependant une anomalie mineure : une mutation ponctuelle du codon 12 ou 61 du gène responsable de la substitution d'une glycine par une valine. Des études récentes ont montré que la protéine *ras* existe sous deux formes : une forme active liant le GTP, une forme inactive liant le GDP. Apparemment ces mutations bloquent le passage d'une forme à l'autre et maintiennent la forme active de *ras* entraînant un dérèglement de la croissance cellulaire.

Amplification

Un autre mécanisme possible pour l'activation d'un proto-oncogène est une forte surexpression de son produit protéique. Parfois cela survient dans une cellule cancéreuse par duplication et amplification multiple des séquences codant pour un tel oncogène. Parfois, un fragment d'ADN est dupliqué en tandem avec, en conséquence, surexpression du gène situé dans cette région

Translocation chromosomique

Parfois des translocations chromosomiques survenant au niveau ou à proximité d'un proto-oncogène activent le gène. Le premier exemple de ce type fut fourni par le lymphome de Burkitt. Beaucoup de ces lymphomes se caractérisent par une translocation équilibrée 8-14. Or l'oncogène *myc* est localisé sur la bande 8q et le locus du gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines sur la bande 14q. Les études moléculaires ultérieures ont montré que les points de cassure étaient situés à l'intérieur ou près du locus *myc*, et à l'intérieur du locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines. Ainsi le gène *myc* se trouve placé à côté d'un gène activement transcrit dans les lymphomes de Burkitt. Le mécanisme d'activation exact n'est pas clair, mais il en résulte un dérèglement important du gène *myc* entraînant la transformation lymphomateuse.

3.3.2.3. Activation oncogénique dans la cancérogenèse chimique

Des études expérimentales ont montré que certains types d'oncogènes sont activés par l'application de cancérogènes chimiques. Ceci peut constituer une étape précoce dans l'induction tumorale. D'autres études chez le rongeur ont suggéré que l'activation oncogénique survenait plus tardivement dans le processus tumoral, notamment pendant la progression.

Alors que chez le rongeur la surexpression du gène *ras* peut suffire à la transformation tumorale, dans d'autres modèles deux activations oncogéniques sont nécessaires pour entraîner la transformation maligne. Par ailleurs la perte de la fonction de certains gènes suppresseurs pourrait constituer une étape supplémentaire vers la transformation maligne.

Ces constatations sont en faveur d'une théorie séquentielle dans les mécanismes d'oncogénèse. Une cellule ayant subi une seule mutation peut avoir un phénotype normal mais avoir acquis un potentiel de prolifération légèrement supérieur à la normale. Ceci peut lui permettre de survivre, de se diviser, d'acquérir d'autres mutations. A chaque étape la cellule devient un peu plus autonome et se divise plus volontiers que ses voisines. Finalement elle finit par proliférer en dépit des signaux de régulation.

Le type d'activation oncogénique ne serait pas le même entre une tumeur de survenue spontanée et une tumeur induite par une substance chimique. Il existerait même une spécificité par cancérigène. Pour illustrer ces théories et la spécificité de lésion on peut reprendre l'exemple de la cancérogenèse cutanée par application de benzopyrène ou de diméthylbenzanthracène (DMBA). L'application du DMBA entraîne toujours le remplacement d'une adénine par une thymine au niveau du codon 61 du gène *H-ras*. Mais cette activation oncogénique n'est pas suffisante à provoquer la transformation maligne; il faut l'action promotrice du phorbol ester comme deuxième événement.

3.3.2.4. Gènes tumoraux suppresseurs et cancérogenèse (Gelehrter, TD et Collins, FS 1992)

Les études faites *in vitro* de transformation cellulaire maligne, montrent que la croissance tumorale est un équilibre entre des gènes d'expression et de suppression de la malignité.

Les gènes inhibiteurs de la croissance cellulaire, encore appelés gènes tumoraux suppresseurs ou anti-oncogène, pourraient jouer un rôle dans la cancérogenèse *in vitro*.

Les gènes suppresseurs sont des gènes de régulation dont la fonction est de limiter la croissance cellulaire normale en stoppant la transcription des gènes structuraux responsables de la croissance cellulaire.

Ainsi, des gènes suppresseurs intacts exercent une action inverse de celle des oncogènes. A l'inverse des proto-oncogènes qui doivent être activés pour devenir cancérigène, les gènes suppresseurs doivent être inhibés pour permettre une croissance cellulaire anarchique.

Cette inhibition des gènes suppresseurs peut résulter de cassures chromosomiques, de délétions géniques, de recombinaisons géniques, de mutations ponctuelles.

Certaines formes mutées de gènes suppresseurs seraient présentes dans les cellules germinales et seraient transmises de façon héréditaire. Elles entretiendraient un potentiel de croissance tumorale permanent responsable de certains cancers "familiaux".

L'hypothèse d'une inhibition des gènes suppresseurs de la croissance cellulaire associée à la stimulation des proto-oncogènes par des agents chimiques ou endogènes s'intègre dans la théorie séquentielle de la cancérogenèse.

Actuellement trois anti-oncogènes sont caractérisés avec certitude : Rb (impliqué dans les rétinoblastomes), le gène p53 (impliqué dans plusieurs cancers Cf. Tableau 15) et le gène DCC. La particularité du mode d'action des gènes supresseurs, est qu'ils nécessitent une inactivation des deux allèles du gène pour que l'effet se manifeste. Ceci va dans le sens d'une cascade d'événements mutationnels au cours de la cancérogenèse.

La protéine p53 est très faiblement détectable dans les cellules normales. Elle est par contre présente en grandes quantités dans de nombreuses cellules transformées ou tumorales quelle que soit l'espèce considérée. Cette protéine de 393 acides aminés peut être divisée en trois régions ayant des structures ou des fonctions différentes. Cinq domaines sont très conservés au cours de l'évolution (nommés HCD I à V). 80% des mutations sont retrouvées dans ces domaines.

Le rôle de cette protéine n'est pas encore élucidé. Sa fonction la plus probable se situe au niveau de la régulation du cycle cellulaire au moment de l'entrée des cellules dans la phase de synthèse de l'ADN.

Les protéines p53 présentes dans les cellules tumorales sont anormales dans leur structure. Le plus souvent il ne s'est produit au niveau du gène p53 qu'une seule mutation portant sur un seul des 20 000 nucléotides du gène. Cette mutation est assez spécifique de l'agent causal et de l'organe considéré (Cf. Tableau 16). Les deux conséquences de cette mutation sont une perte de la capacité à inhiber la division cellulaire, et l'acquisition du pouvoir de stimuler la prolifération cellulaire. Les études cytogénétiques et moléculaires ont montré que dans un grand nombre de tumeurs humaines les cellules perdent une partie du bras court du chromosome 17 où est situé le gène p53 et ne laisse sur place qu'un allèle altéré. L'apparition du p53 est signe de mauvais pronostic et est associé à un taux de survie faible.

L'intérêt de la découverte d'une telle association cancer-mutation est de pouvoir envisager dans un avenir lointain des études rétrospectives ou prospectives pour essayer de déterminer la genèse des différents cancers et éventuellement de mieux cerner le risque pour les cancers dits héréditaires (cancers du sein, du colon). (Dans une famille donnée, les membres hétérozygotes pour une altération du gène p53 auront une grande chance de développer une tumeur quand les cellules auront perdu l'allèle normal du gène.).

3.4.HYPOTHÈSES ET MODES D'ACTION DES CANCÉROGÈNES CHIMIQUES

Ce sont en fait quatre hypothèses qui ont été avancées pour expliquer l'action cancérogène des substances chimiques (Williams, GM et Weisburger, JH 1991) :

- mutation du génome
- hypothèse non mutationnelle du génome
- hypothèse épigénétique
- hypothèse virale

- L'hypothèse mutationnelle : mutations ponctuelles du génome cellulaire au niveau des gènes contrôlant la croissance cellulaire responsables de transformations malignes.

- L'hypothèse non mutationnelle : des réarrangements du génome cellulaire, mais pas par mutation ponctuelle entraîneraient des perturbations importantes des gènes impliqués dans la croissance cellulaire. Il s'agit par exemple de cassures chromosomiques.

- L'hypothèse épigénétique postule que des modifications de la structure du génome ne sont pas indispensables à la transformation maligne. Des perturbations des mécanismes intracellulaires de régulation de la croissance cellulaire peuvent entraîner des proliférations anarchiques. La validité de cette hypothèse n'est pas complètement acquise. Il y a sans doute complémentarité des théories génétiques et épigénétiques pour arriver à la transformation tumorale.

- L'hypothèse virale postule qu'une infection par des virus exogènes à DNA ou RNA peut être responsable d'une transformation maligne. Elle soutient aussi l'hypothèse de séquences provirales endogènes conservées dans le génome pouvant exercer un rôle cancérogène potentiel.

3.4.1.Hypothèse mutationnelle

Cette théorie à été énoncée par Boveri en 1914 (Maronpot, R 1991) Il affirmait qu'une mutation ponctuelle pouvait être une première étape de l'induction tumorale. Cette théorie fut reprise par Nordling en 1953 qui développa la théorie séquentielle de la cancérogenèse : il y a acquisition d'une autonomie croissante par la cellule à la faveur de mutations répétées jusqu'à échappement complet aux mécanismes de régulation de la croissance cellulaire (cf. gènes et oncogènes).

Ceci signifie qu'une seule mutation n'est pas forcément suffisante à la transformation maligne. Une mutation ponctuelle peut aussi rester quiescente et exprimer son potentiel

malin à la faveur d'un promoteur. La mise en évidence des oncogènes activés dans le DNA des cellules tumorales a confirmé cette hypothèse séquentielle.

Les oncogènes activés appartiennent souvent à la famille des oncogènes *ras* qui diffèrent de leurs homologues normaux par la mutation d'une seule base. Cependant l'acquisition de cet oncogène *ras* n'est pas toujours suffisante à l'expression maligne. Il faut parfois l'associer à un autre oncogène activé (*myc*) ou encore déréguler son expression par un promoteur (modèle du DMBA et du phorbol ester dans le carcinome cutané : cf. § gènes et oncogènes). Donc la mutation ponctuelle est sans doute nécessaire mais pas toujours suffisante pour la transformation maligne. Plusieurs constatations expérimentales appuient l'hypothèse de la mutation du DNA dans la survenue de cancers.

- Les sujets déficitaires en mécanismes de réparation des mutations subies par le DNA développent des cancers (exemple du xéroderma pigmentosum).
- Le caractère transmissible au niveau cellulaire du cancer : des expériences de transfection d'oncogènes dans des cellules normales transforment ces cellules en cellules cancéreuses.
- Des substances chimiques capables d'induire des mutations sont souvent cancérogènes ou en tout cas peuvent initier le phénomène de cancérogenèse. Elles induisent donc une mutation somatique stable.

3.4.1.1. Interaction des cancérogènes chimiques géno-toxiques avec leurs cibles cellulaires

Agents non alkylants

Ces agents provoquent des substitutions directes au niveau des cycles aromatiques des acides nucléiques par attaques électrophiles directes ou par l'intermédiaire de réactions d'oxydations. Ceci provoque une perturbation dans l'appariement des bases et donc une perturbation des séquences de codons.

Agents alkylants

Ces agents agissent directement sur le DNA car ils sont suffisamment électrophiles pour créer des liaisons avec des sites nucléophiles (méthylméthane, éthylméthane sulfonate...) ou agissent indirectement : ils doivent subir au préalable une métabolisation qui produit des composés électrophiles. Ce métabolisme met en jeu des réactions d'oxydations et les Cyt. P 450 dépendantes (benzo(a)pyrène, nitrofurane, éthylène-dibromide). Les composés électrophiles créent des liaisons de covalence avec l'ADN, l'ARN, ou les protéines. Au niveau du DNA ils entraînent par suite des anomalies d'appariement de bases modifiant l'information génique.

3.4.2.Hypothèse non mutationnelle

3.4.2.1.Aberrations chromosomiques

Des aberrations chromosomiques peuvent se voir aussi bien dans des cancers de survenue spontanée que dans des cancers induits par des substances chimiques ou par des oncogènes viraux. Dans les cancers hématologiques le type d'anomalie chromosomique ne semble pas survenir au hasard puisqu'il existe des anomalies spécifiques à certaines pathologies. L'exemple le plus connu est la translocation 9-22 de la leucémie myéloïde chronique présente dans 85% des cas. Cette translocation est en fait responsable de l'activation d'un oncogène. La cartographie de plusieurs oncogènes clonés a révélé que l'oncogène *abl* est localisé dans la même région du chromosome 9 que le point de cassure de la translocation observée dans la LMC. Le clonage de cette région chez un patient atteint de LMC a mis en évidence une cassure du gène *abl* qui le place alors sous le contrôle d'une séquence promotrice venant du chromosome 22. La fonction exacte du gène du chromosome 22 appelé *bcr* (breakpoint cluster région) reste à définir.

Ces anomalies chromosomiques spécifiques peuvent avoir une valeur pronostic. Les types d'anomalies les plus souvent rencontrées sont: des translocations réciproques (cas de la leucémie myéloïde chronique), des délétions ou des additions pouvant concerner des gènes suppresseurs, des transpositions de certaines fractions de chromosomes. Toutes ces modifications chromosomiques s'expriment par des transformations malignes car elles modifient la structure et les rapports de régulation de gènes impliqués dans le contrôle de la croissance cellulaire.

3.4.2.2.Mécanisme d'amplification génique

Il se traduit par une quantité anormalement importante de DNA dans certaines parties du chromosome. Ces gènes amplifiés sont actifs pour la transcription. Certains de ces gènes amplifiés par l'action de médicaments seraient responsables par exemple de l'acquisition d'une résistance à ces médicaments.

Le phorbol ester, promoteur de cancers cutanés entraîne l'amplification de certains gènes en culture cellulaire, (*c-ras*) notamment, dont il a déjà été dit qu'il était nettement impliqué dans le contrôle de la croissance cellulaire. Les gènes amplifiés ne se localisent pas au hasard. Souvent on les trouve au lieu d'insertion des oncogènes viraux (Maronpot, R 1991).

La production anormale en quantité de protéines codées par ces gènes amplifiés, souvent impliqués dans le contrôle de la croissance cellulaire, contribue au phénotype

malin. Par exemple, l'amplification du gène c-myc est observée dans certains cancers à petites cellules du poumon et l'importance de cette amplification est corrélée au pronostic.

Le rôle des transpositions de DNA, des réarrangements géniques et même des amplifications géniques dans l'apparition et le développement tumoral reste encore obscur, de même que les mécanismes qui aboutissent à de telles transformations.

3.4.3.L'hypothèse épigénétique

3.4.3.1.Altération de la méthylation des gènes

Cette hypothèse postule qu'un phénomène autre qu'une mutation peut aboutir à la formation d'un cancer. Ceux qui la soutiennent s'appuient sur le fait que le schéma de méthylation des gènes est modifié au niveau des cellules cancéreuses qui sont de façon générale moins méthylées que les cellules normales. Des substances chimiques et médicamenteuses interfèrent avec la méthylation des gènes. Le déficit en méthylation influencerait le mécanisme de régulation de transcription et d'expression des gènes ; il pourrait jouer un rôle dans la différenciation cellulaire. Malheureusement là encore il existe un dilemme à savoir si l'hypométhylation de certains gènes est la cause ou la conséquence de la malignité.

3.4.3.2.Blocage de différenciation

Une des caractéristiques des cellules cancéreuses est apparemment un blocage de la différenciation cellulaire ce qui nécessite une perturbation de l'expression génique. Bien qu'il ait été dit que le cancer représentait un blocage ou le développement d'une différenciation anormale, notre ignorance concernant les mécanismes de la régulation de la différenciation cellulaire rend difficile l'étude du rôle potentiel de la perte de différenciation cellulaire dans l'origine des cancers.

Cependant, des expérimentations récentes semblent montrer que dans des conditions environnementales particulières certaines cellules transformées peuvent retrouver un phénotype normal. Les facteurs endogènes et exogènes de la régulation pourraient donc continuer à jouer un rôle permettant une différenciation toujours identique chez les cellules cancéreuses. C'est ainsi que Farber (Farber, E 1984) depuis 1984 énonce que le cancer ne résulte pas d'un blocage de la différenciation, mais représente plutôt un nouveau stade de différenciation qui confère une capacité particulière de croissance aux cellules altérées.

3.4.3.3. La communication intercellulaire

La communication intercellulaire, plus par le biais des gap junctions que par le biais de substances chimiques élaborées par les cellules normales, contrôlerait l'expression et la multiplication des cellules anormales. Ces constatations résultent d'études in vitro où la présence de cellules normales limite l'apparition et l'expression des caractères malins des cellules cancéreuses. Certaines substances chimiques, en bloquant les communications intercellulaires permettraient l'expression du caractère malin des cellules cancéreuses. Ce mécanisme pourrait être le mode d'action de promoteurs cancéreux.

Des taux non cytotoxiques de produits chimiques connus pour être des promoteurs dans les cancers du poumon, de la peau, du côlon, inhibent les communications intercellulaires dans les cultures de cellules.

In vivo, un autre type de communication intercellulaire est représenté par les chalcones, qui joueraient un rôle au niveau cutané dans la promotion des cancers. Ces substances de type endocrinien, spécifiques de tissus, inhibent la prolifération de cellules anormales et la production cellulaire au delà d'un certain taux (taux de la constance de l'espèce dans les conditions de normalité, taux parfois plus élevé dans des conditions pathologiques ou physiologiques particulières). Elles agiraient par le biais d'un récepteur membranaire spécifique plutôt que par action sur les gap junctions. Des promoteurs cutanés comme les phorbols esters agiraient en bloquant le récepteur des chalcones, interrompant ainsi le contrôle de la croissance cellulaire.

3.4.3.4. Hormones

C'est un terme générique qui regroupe outre les hormones classiquement connues, les facteurs de croissance cellulaire qui sont découverts peu à peu et qui s'avèrent aussi avoir une spécificité de type substance-récepteur. A la différence d'une hormone produite par un organe endocrine, et qui agit à distance, ces facteurs de croissance sont sécrétés par des cellules normales ou anormales dans divers tissus et exerceraient une action locale. Comme une hormone, ces substances se lient à des récepteurs spécifiques qui induisent une réponse cellulaire spécifique : induction de la multiplication cellulaire, modification du niveau de différenciation cellulaire. Ces substances agiraient donc comme des promoteurs de cellules initiées. Cependant le mode d'action exact reste obscur et nécessite des recherches. Une des hypothèses émises est que cette action pourrait se faire par le biais de la production de protéines oncogènes.

3.4.3.5. La mitogenèse

Certaines substances stimulent la multiplication cellulaire. Or la mitogenèse est une étape importante en cancérogenèse puisqu'elle va permettre la fixation d'une mutation du DNA, normalement détectée et réparée, et ce avant que ne survienne la mitose. Si par ailleurs la mutation génique confère une capacité de prolifération cellulaire particulière, cette fixation de la mutation permet la multiplication d'un clone cellulaire et peu à peu la constitution d'une tumeur. L'autre action serait de donner une sorte de signal de croissance à une cellule déjà initiée.

3.4.4. L'hypothèse virale

3.4.4.1. Virus exogènes à DNA et RNA

Un débat est toujours ouvert actuellement : une substance chimique peut elle activer un oncogène viral latent présent dans une cellule et induire ainsi une transformation maligne ?

On sait que des virus exogènes à DNA provoquent des transformations cancéreuses chez l'animal et chez l'homme. Sur sept familles connues de virus à DNA cinq contiennent des oncogènes (virus de l'hépatite B, papilloma virus, herpès virus, polyoma virus, adénovirus). Les mécanismes par lesquels les virus à DNA exercent leur action est complexe et mal comprise (cf § gènes et oncogènes). L'intégration complète ou partielle du virus dans le génome de la cellule hôte semble constituer l'événement déclenchant. Mais on ne sait pas si cette hypothèse est valable pour tous les virus oncogènes à DNA. Généralement il est admis que pour exprimer leur oncogénicité ces virus nécessitent la coopération de facteurs endogènes ou exogènes. Cependant le rôle spécifique de cancérogènes chimiques n'a pas été clairement établi. Un article récent (Newcombe, D 1992) discute ce point à propos des organophosphorés et des lymphomes. Il sera revu dans la discussion.

Seulement un groupe sur dix groupes de virus à RNA est oncogène. Ce groupe contient des rétrovirus de type B, C et D. Le type C-rétrovirus est le plus connu. Ce type C de rétrovirus comporte des rétrovirus transformés aigus et chroniques. Dans des conditions normales et physiologiques les rétrovirus transformants aigus ne provoquent pas de pathologie maligne. Ils ont par contre beaucoup apporté expérimentalement pour la compréhension du rôle des facteurs moléculaires et des oncogènes dans la cancérogenèse. Ces rétrovirus transformants renferment des oncogènes, c'est à dire des proto-oncogènes transduits. Quand ces oncogènes viraux sont placés en présence de promoteurs de la transcription rétrovirale, on peut obtenir des oncogènes

en quantités importantes à l'intérieur de cellules infectées. En infectant des cellules normales par ce type de cellules on a pu induire en quelques jours des sarcomes et des leucémies chez des rongeurs et des oiseaux.

L'autre groupe de C-rétrovirus ne possède pas de séquences transformées spécifiques d'origine cellulaire. Ces rétrovirus chroniques sont cependant capables d'induire des néoplasies dans des conditions physiologiques. Ils agiraient par insertion dans l'ADN de la cellule hôte au niveau de proto-oncogènes. Or un rétrovirus a une structure assez constante, à savoir :

- un gène GAG qui code pour une protéine de structure du coeur du virus,
- un gène POL qui code pour une transcriptase inverse,
- un gène ENV qui code pour une glycoprotéine d'enveloppe,
- et une séquence LTR, pour "long terminal repeats", au début et à la fin du génome rétroviral qui comporte entre autre un puissant activateur de la transcription.

La mise en présence de ce puissant promoteur de la transcription avec le proto-oncogène serait responsable d'une activation du proto-oncogène et d'une multiplication cellulaire accrue.

3.4.4.2. Séquences provirales endogènes

Des provirus endogènes sont retrouvés fréquemment dans le génome des mammifères. Ces séquences provirales sont transmises verticalement à partir des cellules germinales de la même façon que les gènes cellulaires. Ces séquences provirales sont des parties défectives incomplètes de génome de rétrovirus. La structure de ces provirus est soigneusement conservée au cours de l'évolution. Certaines séquences provirales sont transcrites dans les cellules normales. Cette préservation a fait émettre l'hypothèse d'un rôle majeur joué par ces provirus peut être au niveau de la différenciation cellulaire. Cependant le rôle exact des provirus et les mécanismes de leur contrôle sont mal connus. Le LTR de ces provirus pourrait être transposé en des positions nouvelles du génome cellulaire où il exercera une action promotrice sur des gènes de contrôle de la croissance et de la différenciation cellulaire.

L'interaction du génome proviral avec des agents chimiques pourrait être à l'origine du déplacement des séquences provirales, ou, provoquer une hypométhylation et une activation secondaire des séquences provirales endogènes.

La cause ou la conséquence de tels phénomènes dans la cancérogenèse restent cependant inconnues.

4.FACTEURS DE RISQUE-FACTEURS ÉTIOLOGIQUES DES CANCERS CUTANÉS

4.1.LES FACTEURS CONSTITUTIONNELS

4.1.1.La race

Elle intervient certainement par le biais des phototypes. La race noire est moins touchée que la blanche pour ce type d'affection. Cependant les sujets de race noire développent quand même des spinocellulaires aux endroits où la photoprotection mélanique est absente ou détruite : lèvre inférieure, ulcères torpides, cicatrices de brûlures, leucomélanodermies post inflammatoires, albinismes.

4.1.2.Le phototype

La carnation naturelle intervient du fait d'une sensibilité différente à l'action des ultraviolets, principal facteur de risque des cancers cutanés, selon son phototype. Les épithéliomas cutanés surviennent plus fréquemment chez les blonds à la peau claire.

Les paramètres du phototype sont :

la carnation (blanche, claire ou mate),

l'aptitude aux coups de soleil (toujours, parfois, jamais),

l'intensité du bronzage (nul, clair, moyen ou foncé).

En pratique, le risque solaire est évalué en fonction de la carnation blanche (risque 3), claire (risque 2) ou mate (risque 1) et des conditions d'ensoleillement : moyen (risque 0), intense (risque 1), extrême (risque 2).

La combinaison de ces deux critères résumés dans le tableau ci-dessous, permet d'établir une échelle de risque facile à utiliser (maximum V).

	Carnation		
	Blanche	Claire	Mate
Ensoleillement	3	2	1
Moyen 0	III	II	I
Intense 1	IV	III	II
Extrême 2	V	IV	III

4.1.3.Le sexe

Il ne semble pas jouer un rôle prépondérant bien qu'au travers des études on note une légère prépondérance dans le sexe masculin (en particulier pour les lèvres).

4.1.4.Des circonstances favorisantes congénitales

4.1.4.1.Le xéoderma pigmentosum

Affection héréditaire autosomique récessive, caractérisée par une sensibilité pathologique aux rayons ultraviolets, liée à un déficit des systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN. Dès l'âge de 5-6 ans apparaissent les premiers épithéliomas baso ou spinocellulaires.

Il existe un xéoderma pigmentosum variant, qui se révèle chez le sujet plus âgé par une photophobie, une photosensibilité cutanée et l'apparition plus tardive de néoplasies cutanées.

4.1.4.2.La naevomatose basocellulaire

Affection dysembryoplasique de transmission autosomique dominante de forte pénétrance. Elle s'accompagne d'autres lésions (osseuses, nerveuses, oculaires, endocriniennes), évolue toute la vie et donne constamment des épithéliomas invasifs.

4.1.4.3.Le naevus sébacé de Jadassohn

Tumeur souvent congénitale (72 % des cas), siégeant au cuir chevelu ou à la face. A l'âge adulte, dans un tiers des cas, des tumeurs bénignes ou malignes (épithéliomas basocellulaires surtout) se développent.

4.1.5.Autres facteurs favorisants

Ce sont des facteurs acquis tels que :

4.1.5.1.Les carcinomes post radiothérapiques

Ils se développent en particulier sur le tronc, après des radiothérapies antiinflammatoires ou curatives.

4.1.5.2. Les carcinomes post traumatiques

Ils surviennent soit après un traumatisme unique dûment daté et décrit, soit après des microtraumatismes circonscrits itératifs.

Le pourcentage de basocellulaires imputables à ce genre d'étiologies serait de l'ordre de 0,5 à 3,7 %

Les traumatismes invoqués sont divers : brûlures thermiques ou chimiques (carcinomes spinocellulaires), vaccinations anti variolique, tatouages ... Souvent la relation de cause à effet est difficile à établir.

4.1.5.3. Les carcinomes professionnels

Des substances chimiques classiquement reconnues et même indemnisées pour certaines, exercent une action carcinogène sur la peau par contact direct.

Ce sont notamment tous les produits de distillation de la houille ou du raffinage du pétrole brut. Le temps de latence est long et souvent ils apparaissent sur des téguments dystrophiques à la suite de contacts répétés avec la substance cancérigène. Il faut aussi citer dans ce cadre, l'arsenic, responsable souvent d'une épithéliomatose spinocellulaire multiple.

4.2. LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

4.2.1. Le tabac

Depuis plus de trente ans le tabac est accusé d'avoir une action cancérogène sur le poumon, les voies aéro-digestives supérieures, la cavité buccale (y compris les lèvres) ...

Actuellement de nouvelles théories sur les mécanismes d'action cancérogène se sont développées qui l'incrimineraient dans la survenue des carcinomes cutanés outre les lèvres alors que jusqu'à présent son rôle était considéré comme minime (Enstrom, J 1980).

4.2.1.1. La fumée de cigarette : généralités

Le tabac est constitué en majeure partie d'hydrates de carbone, et de protéines (50%). Le reste est représenté par divers composants dont :

- des alcaloïdes (0,5-5%), dont 90% à 95% sont de la nicotine,
- des terpènes (0,1%-3%)
- des polyphénols (0,5%-4,5%)

- des phytostérols (0,1%-2,5%)
- des acides carboxyliques (0,1%-0,7%)
- des alcanes (0,1%-0,4%)
- des hydrocarbures aromatiques, des aldéhydes, des amines, des nitriles, des pesticides, des nitrates (0,01%-5%), et environ 30 composés métalliques.

La combustion du tabac génère deux types de fumées : la fumée inhalée et la fumée qui se dégage spontanément entre deux bouffées de cigarette. La nature physico-chimique de ces deux types de fumées varie avec : le type de tabac, la température de la combustion (860°-900° C pendant l'inhalation, 500°-650° C pendant la combustion spontanée).

La fumée inhalée est un aérosol comportant environ 10^{10} particules par ml. On distingue là encore deux phases : une phase gazeuse et une phase particulaire. Ces deux phases contiennent des composés très variés présentés dans les tableaux 17 et 18.

Il n'est pas tenu compte dans ce tableau des pesticides résiduels des traitements du tabac à cause de la variabilité de ces agents. Cependant il est à peu près certain qu'il existe dans la fumée de cigarettes des particules de DDT et de DDD. Moins de 20% passeraient dans la fumée inhalée.

Les composés retenus expérimentalement comme les plus cancérigènes sont les goudrons et la nicotine. Mais il existe aussi d'autres composés toxiques ou cancérigènes tels que : du monoxyde de carbone, des N-nitrosamines, des acides polycycliques aromatiques.

Par conséquent depuis 1981 la teneur en goudrons est réglementée . Les taux varient entre 14 et 12,7 mg. Il en est de même pour la nicotine dont les taux sont maintenus à 0,9 mg. Par ailleurs la présence d'un simple filtre en acétate de cellulose réduit les phénols et les nitrosamines. L'utilisation de tabacs reconstitués aurait diminué le taux d'hydrocarbures polycycliques aromatiques. Expérimentalement il est vrai que ces mesures ont réduit l'effet cancérigène des fumées de tabac, mais c'est sans commune mesure avec l'arrêt de tout tabagisme.

4.2.1.2. Les composés cancérigènes de la fumée de tabac

Le tableau 19 énumère les principaux composants de la fumée de tabac retenus comme cancérigènes.

Les principaux composés incriminés dans la survenue des cancers de la cavité oro-buccale sont (Hoffman, D et Wyndler, E 1971; Hoffman, D 1978; Hoffman, D et Hecht, S 1990):

- les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA)
- la 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)
- la N'-nitrosoornicotine (NNN)

Les hydrocarbures polycycliques aromatiques

Des études expérimentales par inhalation de fumées de cigarettes chez le hamster ont montré que la phase particulaire induisait des cancers du tractus respiratoire (Safiotti 1985). La phase solide est plus cancérigène que la phase gazeuse (Hoffman, D 1978).

Des applications de différentes fractions de fumées ont été pratiquées sur la peau de souris. Les fractions particulièrement riches en HPA se sont révélées être les plus cancérigènes (Hoffman, D et Hecht, S 1990)

Deux protocoles ont été appliqués : le premier selon un modèle initiation-promotion ; le deuxième utilisant un cocancérigène. Ces études ont montré que les HPA en association avec des acides faibles comme promoteurs ou avec des catéchols comme cocancérigènes pouvaient induire des cancers cutanés. Les acides faibles et les catéchols sont naturellement présents dans la phase solide de la fumée de cigarette. Les HPA apparaissent aussi comme des cancérigènes de contact capables d'induire des cancers des voies respiratoires par instillations locales (Schaefer, H et Filaquier, C 1992).

La fumée de cigarette se comporte donc comme un cancérigène complet possédant dans sa phase solide à la fois des HPA initiateurs et des promoteurs et cocancérigènes capables d'induire des cancers par contact cutané. Parmi les HPA présents dans la fumée de cigarette, on retrouve le Benzo(a)pyrène. Il est capable de provoquer la formation de mutations sur l'ADN par l'apparition au cours de réactions d'oxydations cutanées de benzo(a)pyrène 7,8-dihydroxy-9,10-epoxy. Il semble acquis que les HPA jouent ainsi un rôle d'initiateur, mais la fumée de cigarette est un aérosol tellement complexe, que la détermination de l'action promotrice ou initiatrice de ses différents composés reste un défi.

Les N'- nitrosamines : NNN et NNK

Elles sont mises en cause dans la survenue de cancers des voies aériennes supérieures notamment de la cavité nasale, et d'autres organes tels que le poumon et le foie. Ces substances sont des agents alkylants capables de provoquer la formation de 7-méthylguanine, de O₆-méthylguanine, de O₄-méthylthymidine. Les N'-nitrosamines sont donc des substances initiatrices mais il semble exister une spécificité d'organe.

Rien n'indique qu'elles ne puissent induire d'action locale lors d'une application cutanée. C'est ce qu'ont voulu montrer Mohtashamipur, German, Ernst et Norpoth dans un article paru en 1990. (Mohtashamipur, E, Mohtashamipur, A *et al.* 1990)

Il a été quantifié que les composés cancérigènes étaient à peu près dix fois supérieurs dans la fumée se dégageant passivement de la cigarette que dans la fumée inhalée, en particulier pour les nitrosamines (Mohtashamipur, E, Mohtashamipur, A *et al.* 1990).

Le tabagisme passif exposant surtout à ce type de fumée, les auteurs ont voulu comparer l'action cancérigène de ces deux phases sur la peau sans utiliser de promoteurs ou d'initiateurs supplémentaires. Les deux types de fumée ont été extraites avec un mélange acétone/méthanol et appliquées sur une surface de 1 cm sur 1,5 cm de peau de souris. Les animaux traités avec la fumée passive ont développé entre deux et six fois plus de tumeurs cutanées bénignes et malignes que ceux traités avec l'autre phase. Les résultats cités étaient significatifs avec un $p < 0,001$.

Par ailleurs, outre ces composés retenus comme cancérigènes des voies aériennes supérieures, la fumée de tabac contient aussi des cancérigènes inorganiques dont un est particulièrement important. Il s'agit de l'arsenic. Ces taux ont diminué depuis 1952 où son usage a été interdit. Le tabac comporte environ 0,5-0,9 ppm d'arsenic. Environ 7% à 17% se retrouve dans la fumée de cigarette. Cependant l'arsenic est connu pour induire des cancers cutanés, et chez l'animal une seule instillation trachéale suffit à provoquer un carcinome bronchique.

4.2.1.3. Les kératoses tabagiques

Le tabac par irritation physico-chimique répétée (action de la fumée conjuguée à un effet de brûlure en cas de port prolongé de la cigarette à la bouche), peut entraîner des hyperkératoses des lèvres. Classiquement il s'agit d'une kératose en pastille opaline de la lèvre inférieure avec parfois lésion décalque sur la lèvre supérieure, ou d'une kératose rétro commissurale plus ou moins épaisse et parquetée c'est à dire parcourue de fins sillons. ce type de lésion peut poser le problème d'un carcinome débutant et peut de toute façon évoluer à long terme vers un carcinome spinocellulaire le plus souvent.

4.2.2. Le rayonnement ultraviolet

Dans les années 30, Findlay (Findlay 1928) fut le premier à induire un cancer cutané après exposition d'une souris à des ultraviolets provenant d'une lampe à vapeurs de mercure.

Entre 1940 et 1950 des études épidémiologiques impliquent les UV dans la survenue de cancers cutanés.

Vers 1960 des travaux sur le xéoderma pigmentosum révèlent que le DNA est la cible de l'action cancérogène des UV. En effet en 1968 Cleaver (Cleaver 1968) montre que les fibroblastes de patients atteints de xéoderma pigmentosum sont déficients pour la réparation de mutations sur l'ADN. En 1969 Setlow (Setlow 1969) identifie des dimères de thymidine formés après exposition aux UV et non réparés chez les porteurs de xéoderma.

Trois bandes de longueurs d'onde sont arbitrairement définies pour caractériser les rayons UV :

- UV-A 400 à 320 nm,
- UV-B 320 à 290 nm,
- et les UV-C 290 à 200 nm (mais qui ne nous parviennent pas, étant absorbés par les couches supérieures de l'atmosphère).

La portion responsable des plus gros érythèmes et des lésions nucléaires est celle comprise entre 254 et 295 nm. Dans la lumière ambiante les UV-A sont prépondérants en quantité (Cabrera - Juarez, E 1981).

Une exposition unique à une dose d'UV ne suffit pas à induire de carcinomes. Par contre l'action cancérogène de cette même dose sera augmentée par sa fragmentation en plusieurs expositions. (spectre entre 280 et 370) (Forbes, EA 1981; Suarez-Valera, MM, Gonzales, AL *et al.* 1992; Schmieder, GJ, Yoshikawa, T *et al.* 1992).

On sait depuis longtemps que les UV sont capables de générer des radicaux libres, mais l'action de ces radicaux au niveau de l'épiderme est connue depuis peu.

Grossièrement ces radicaux peuvent induire des mutations sur l'ADN des kératinocytes. Ces cellules mutées sont normalement éliminées. Si les expositions solaires se poursuivent, une certaine quantité de cellules mutées peuvent passer au travers de ce processus d'épuration. Les cellules de Langerhans, les macrophages de l'épiderme ont alors pour mission de les éliminer. Mais les UV altèrent les capacités de présentation antigénique des cellules de Langerhans aux lymphocytes T et diminuent leur nombre. Ainsi ce clone de cellules mutées a toute latitude pour évoluer par la suite vers une tumeur vraie échappant aux mécanismes d'autorégulation (Osterlind, A 1993).

4.2.2.1. Lésions directes induites par les UV

Les UV-B et les UV-C lèsent directement l'ADN. Les photons sont absorbés par l'ADN et entraînent la formation de mutations sur les bases pyrimidiniques et puriques. La plus répandue des altérations est la formation de dimères de cyclobutyl pyrimidine.

Les cellules disposent de deux mécanismes de réparation de telles lésions : des enzymes de photoréactivation qui catalysent une réaction de monomérisation des dimères de cyclobutyl pyrimidine, sans excision de fragments d'ADN ; et un système enzymatique d'excision de la zone mutée reconstituée ensuite à partir de l'autre brin d'ADN.

Cependant toutes les lésions ne sont pas réparées et certaines sont mal réparées laissant persister des transitions, des transversions, des délétions, des insertions.

Les dimères de cyclobutyl pyrimidine seraient des initiateurs de la cancérogenèse cutanée.

Les UV-A peuvent fonctionner sur ce modèle lésionnel, mais plus fréquemment sont responsables de la formations de radicaux libres générant des lésions cellulaires indirectes.

4.2.2.2. Les radicaux libres

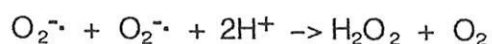
Un radical libre est une espèce chimique possédant un électron non pairé sur son orbitale la plus externe. Ces radicaux sont produits soit par capture d'électron soit par fission d'une liaison de covalence. Ce sont des produits très réactifs et très instables. Les transferts d'électrons se font avec l'aide de la chaîne d'oxydo réduction qui fait intervenir la Cyt P 450 réductase et les ions fer.

Le premier radical libre formé est souvent l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$. Il n'est pas le plus réactif des radicaux libres, mais il peut très vite générer des radicaux hydroxyl ($OH\cdot$) et perhydroxyl ($HO_2\cdot$) beaucoup plus agressifs.

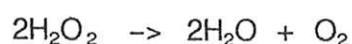
Les cellules disposent de deux moyens de défense contre les radicaux libres :

- l'alpha tocophérol ou Vit E (principalement localisé dans la bicouche lipidique où il réduit les radicaux lipoperoxydes ($ROO\cdot$) et le glutathion qui réduit les radicaux hydroperoxyl en eau.
- deux systèmes enzymatiques d'élimination des radicaux libres : la superoxide dismutase (SOD) et la catalase.

La SOD présente dans les mitochondries et le cytoplasme cellulaire catalyse la dismutation des radicaux superoxydes :



La catalase élimine le peroxyde d'hydrogène :



La SOD pourrait être inhibée par l'action des UV, avec une sensibilité variable selon les espèces. En effet, expérimentalement, après exposition de la peau de souris à une dose unique d'UV-B, l'activité de la SOD est diminuée pendant 48 à 72 heures.

Plusieurs auteurs (Borello, S, Seccia, A *et al.* 1984; Okhuma, N, Kajita, S *et al.* 1987; Hamanaka, H, Miyashi, Y *et al.* 1991) se sont intéressés à l'activité de la SOD au sein du tissu sain et au sein du tissu tumoral adjacent des mêmes patients. Ces trois auteurs ont particulièrement étudié les tumeurs cutanées.

Hamanaka a étudié 15 tumeurs malignes de la peau : 4 mélanomes, 3 carcinomes spinocellulaires, 2 carcinomes basocellulaires, 4 Bowen, 1 sébocellulaire et 1 paget extra mammaire. Dans tous les cas il a mis en évidence une diminution significative de l'activité SOD au sein du tissu tumoral par rapport au tissu sain adjacent des mêmes sujets (12,01±2,17U/mg de protéines pour 17,62±2,85 U/mg de protéines dans le tissu normal).

Borello a trouvé une activité SOD diminuée dans les mélanomes et les carcinomes spinocellulaires, pas dans les carcinomes basocellulaires.

Okhuma trouvait une baisse significative de cette activité dans ces trois types histologiques.

Auparavant Sykes (Sykes, J, McCormac, FJ *et al.* 1978) avait déjà constaté une diminution significative de l'activité SOD au sein du tissu tumoral de cancers ovariens, mammaires et pulmonaires par rapport au tissu sain adjacent des mêmes sujets.

Toutes ces constatations agrémentent la théorie d'un rôle joué par la SOD dans la cancérogenèse.

Malgré l'action conjuguée de ces systèmes de détoxication, certains radicaux ne sont pas detoxifiés et peuvent provoquer des lésions cellulaires.

Les cibles des radicaux libres sont :

- les lipides membranaires,
- les protéines,
- le DNA.

L'attaque des lipides membranaires par les radicaux libres créent des lipoperoxydes qui, si ils ne sont pas éliminés dénaturent les propriétés physico-chimiques des membranes et notamment altèrent leur perméabilité.

L'altération de certaines protéines qui sont riches en particulier en acides aminés tels que tryptophane, tyrosine, phénylalanine, histidine, méthionine et cystéine peuvent perturber l'action normale d'enzymes de réparation de lésions causées par les radicaux libres sur les lipides, les protéines, l'ADN. Par ailleurs, certaines protéines sont nécessaires à l'homéostasie cellulaire. Leur altération peut entraîner la mort cellulaire.

Sur l'ADN les radicaux libres peuvent entraîner des cassures des brins d'ADN par attaque au niveau des liaisons phosphodiester. De telles cassures sur les deux brins d'ADN sont considérées comme létales.

Les radicaux libres peuvent aussi altérer les nucléotides. En absence de réparation on peut observer soit une modification de la viabilité cellulaire, soit une dérégulation du contrôle de la croissance cellulaire.

4.2.2.3. Les "sunburn cells"

Après irradiation par les UV une sous population épidermique apparaît : ce sont les "sunburn cells" (SBCs). Elles sont le reflet au niveau moléculaire des dommages occasionnés par les UV aux cellules épidermiques, kératinocytes et cellules de Langerhans.

Elles comportent de larges vacuoles cytoplasmiques, et de multiples gros noyaux.

24 heures après une exposition solaire ces cellules prédominent dans les couches profondes de l'épiderme. En effet les cellules en phase S, les plus actives pour l'activité mitotique sont les plus sensibles. Par conséquent ce sont les cellules des couches basales qui sont le plus exposées.

Les UV-B sont les plus nocifs, notamment dans les longueurs d'onde 290 à 320. Le mécanisme exact aboutissant à la formation de telles cellules n'est pas complètement identifié. Les radicaux libres ont été partiellement incriminés par génération de dimères de thymidine. En faveur de leur action on relève expérimentalement une nette diminution de la formation de ce type cellulaire par apport de SOD (Danno, EA 1984) aussi bien en cultures cellulaires (24 heures dans 1 000u/ml de SOD) qu'in vivo par injection intraveineuse de SOD à des souris. L'efficacité in vivo s'est avérée supérieure en cas d'injection dans les deux heures précédant ou suivant l'irradiation solaire.

Les modifications tissulaires en microscopie électronique de ces SBCs sont identiques à celles observées au cours de l'apoptose (agrégation périphérique de la chromatine, condensation du cytoplasme et formation de protubérances à la surface cellulaire), forme bien particulière de mort cellulaire à type de nécrose de coagulation ou de liquéfaction, touchant aussi bien les cellules saines que les cellules altérées. Il semblerait que ce soit un mode de régulation de la prolifération cellulaire. Ce type de dégénérescence affecte des cellules individuellement et non en groupe et ne s'accompagne pas de phénomènes inflammatoires. C'est une mort cellulaire programmée.

L'apoptose aurait un déterminisme génétique, et des cellules irrémédiablement endommagées au niveau de leur ADN par les UV deviendraient programmées pour dégénérer selon ce modèle.

4.2.2.4. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans représentent 2 à 4 % de la totalité des cellules épidermiques et sont localisées en position suprabasale. Histologiquement elles sont caractérisées par des protéines membranaires de transport ATPase dépendantes. Microscopiquement leur structure est caractérisée par les granules de Birbeck intracytoplasmiques.

Ces cellules expriment à leur surface l'antigène Ia et des récepteurs pour la fraction Fc des IgG et C3 du complément. Ceci a permis de déduire pour ces cellules des fonctions analogues aux macrophages. Elles présentent les antigènes aux lymphocytes T et activent la réponse immunologique. Lors de cette réaction, les kératinocytes sécrètent de l'ETAF (epidermal-cell-derived thymocyte-activating factor) et de l'interleukine 1. L'IL 1 induit la sécrétion d'IL 2 qui amplifie la réaction lymphocytaire.

L'exposition aux UV-B altère les protéines membranaires de surface après 24 heures d'exposition (probablement par action des radicaux libres, puisque l'apport de SOD diminue ce phénomène (Axelrod, M, Serafin, D *et al.* 1989), diminue les capacités de présentation des antigènes et diminue la production d'ETAF par les kératinocytes gênant ainsi la réponse immune. Cependant les cellules de Langerhans sont capables d'adaptation, puisque ces effets qui apparaissent après 24 heures diminuent si l'exposition se prolonge.

Par ailleurs de faibles doses d'UV-B sont capables d'induire l'expression des Lymphocytes T supresseurs et ce phénomène n'est pas aigu. Il se poursuit si l'exposition se poursuit.

4.2.2.5. Action sur les gènes

c-Ha-ras

Le gène c-ras fait partie des gènes codant pour des facteurs de couplage impliqués dans la traduction de signaux extracellulaires en modifications biochimiques intracellulaires. Ce gène comporte trois membres :

c-Ha-ras

c-N-ras

c-Ki-ras.

Tous codent pour une protéine de 21 kd : la p 21 ras. (Elder, JT 1990).

Expérimentalement, on a pu mettre en évidence une amplification de l'expression du proto-oncogène c-Ha-ras chez la souris porteuse de carcinomes cutanés induits par exposition aux UV. Cette amplification existe aussi bien dans les papillomes bénins que dans les carcinomes induits par les UV. Seulement, seul l'ADN des cellules

carcinomateuses porteur de cet amplification génique est capable d'induire une transformation néoplasique des fibroblastes NIH 3T3 (Husain, Z, Yang, Q *et al.* 1990). En fait, il semblerait que les papillomes bénins s'accompagnent d'une amplification génique mais que les cellules carcinomateuses promues soient porteuses à la fois d'une amplification et d'une mutation du gène c-Ha-ras altérant la transcription et la fonction de la p 21 ras.

D'autres expérimentations seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Il n'en reste pas moins vrai que ce gène est sans doute impliqué dans la cancérogenèse cutanéé puisque'on le trouve aussi amplifié dans des tumeurs cutanéées après initiation par le DMBA.

Gène c-fos

Les UV-B (290-320 nm) seraient capables d'induire le proto-oncogène c-fos. C'est ce que tend à démontrer l'article de Shah (Shah, G, Ghosh, R *et al.* 1993), qui a mis en évidence une activation du proto-oncogène c-fos sur ADN de cellules épidermiques de souris.

Le gène fos est d'un intérêt très particulier, puisqu'il semblerait que son induction et la formation d'hétérodimères avec le gène Jun soient des événements nécessaires à la stimulation et à la transformation maligne des tumeurs (Mehmet et Rozengurt 1991; Schuermann et Neuberger 1989; Abate, C, Patel, L *et al.* 1990).

Cette expérience montre que les UV-B agissent en deux étapes : une induction rapide de c-fos en 30 à 60 minutes qui est également rapidement réparée (deux heures); une induction de l'expression plus tardive (après huit heures) mais aussi plus durable (vingt quatre heures).

Gène p53

Le gène p53 est un des trois antioncogènes (ou gènes supresseurs de tumeurs) actuellement caractérisés (les deux autres étant RB et DCC). C'est dans les années 80 que plusieurs laboratoires ont mis en évidence l'accumulation d'une protéine de 53 000 daltons dans le noyau des lignées de cellules de souris infectées par un virus oncogène à ADN le SV40. Par la suite, il s'est avéré que cette protéine était codée par le génome de la cellule et que sa surexpression était la conséquence de l'infection virale. Des études ultérieures ont montré que cette accumulation de p53 est un phénomène général dans un grand nombre de cellules transformées ou tumorales quelle que soit l'espèce considérée. Par contre la p53 n'est que faiblement détectable dans les cellules normales.

En 83-85 les gènes codant pour la p53 ont été identifiés mais ces études n'ont pas mis en évidence d'activité particulière de la protéine p53. Les gènes ont conservé le nom de gènes p53. La fonction la plus probable de cette protéine se situe sans doute

au niveau de la régulation du cycle cellulaire et plus précisément au moment de l'entrée des cellules dans la phase de synthèse d'ADN avant qu'elles se divisent. La p53 contrôle négativement cette étape en bloquant la division cellulaire (Soussi, T 1993).

Avec le développement des techniques de PCR (polymerase chain reaction) on s'est aperçu que les gènes p53 présents dans les cellules transformées avaient subi des mutations. Dans la majorité des cas ces mutations ne changent qu'un seul des 20000 nucléotides du gène, et cette mutation est assez propre à chaque cancer constituant en quelque sorte une signature étiologique de l'événement mutationnel. Les ultraviolets sont ainsi responsables de mutations spécifiques (bases C en T ou CC en TT) dans des cellules de cancers spinocellulaires (Ruggeri, B, Caamano, J *et al.* 1991).

Par le fait de cette mutation la protéine p53 perd sa capacité d'inhiber la division cellulaire

4.2.2.6. Autres actions des UV

Des expérimentations sur cultures cellulaires de kératinocytes exposées aux UV-A ont mis en évidence une inhibition de l'EGF, une libération accrue d'acides gras et une augmentation de la quantité de DAG (Diacylglycérol) ligand activateur de la PKC (Matsui, MS et Deleo, VA 1991). Ces effets sont similaires à ceux induits par le TPA promoteur cutané avéré.

La PKC et le récepteur pour l'EGF tous deux protéines membranaires cellulaires pourraient être altérés sous l'action des radicaux libres, toxiques pour les membranes cellulaires, formés sous l'action des UV.

Par ailleurs les UV-A semblent exercer une action activatrice dose dépendante sur la phospholipase C conduisant à une libération accrue de d'acide arachidonique sur des cultures de fibroblastes humains, suivie d'une augmentation de l'activité de la cyclooxygénase et de la libération de prostaglandines. Tout ceci entre dans le cadre de réactions inflammatoires induites par les UV et contribue à la prolifération cellulaire. Sur des kératinocytes normaux, les UV-A élèvent le taux de DAG et l'application d'inhibiteurs de la DAG lipase avant exposition aux UV, diminue la libération d'acides gras. Ceci suggère que l'action promotrice des UV-A pourrait se faire au travers de l'activation du ligand activateur de la PKC : le DAG (alors que le TPA remplacerait plutôt le DAG comme activateur de la PKC).

4.2.2.7. Voies de recherche

Trois substances actuellement semblent prometteuses pour essayer de diminuer l'action délétère des radicaux libres induits par les UV (Bisset, DL, Chatterjee, R *et al.* 1990).

Ce sont :

- les rétinoïdes,
- les polyamines,
- les antioxydants.

Les rétinoïdes sont des dérivés du rétinol, vitamine A acide, nécessaire à la différenciation normale et au maintien de l'homéostasie des épidermes normaux.

Ces rétinoïdes appliqués sur la peau sont capables d'altérer la transcription de certains gènes, aboutissant en particulier à une expression accrue du récepteur pour le facteur de croissance cutané (EGF). La conséquence est un épaissement de la peau qui pourrait permettre une protection des couches profondes basales de l'action des UV.

Les rétinoïdes ont aussi la capacité de supprimer l'expression de certains oncogènes, de diminuer la prolifération cellulaire anormale et de favoriser la différenciation des cellules normales (Kligman, Grove *et al.* 1986).

Les polyamines comme la putrescine, la spermidine et la spermine sont des composés naturels impliqués dans la croissance et la différenciation cellulaire.

En favorisant la division cellulaire probablement par action sur la réplication de l'ADN des traitements topiques de polyamines pourraient avoir les mêmes effets que les rétinoïdes. Par ailleurs les polyamines ont la propriété de condenser l'ADN ce qui peut structurellement soustraire certains sites cibles à l'action nocive des radicaux libres induits par les UV.

Les antioxydants enfin paraissent très intéressants pour lutter contre l'action des radicaux libres. Outre la SOD, il existe le tocophérol qui semble plus adapté à des applications topiques (Gerrish, KE et Gensler, HL 1993).

Le tocophérol est particulièrement efficace contre les lipoperoxydes toxiques des membranes cellulaires.

Tous ces agents paraissent prometteurs pour la prévention de carcinomes cutanés, cependant leur intérêt pratique reste à évaluer.

4.3.L'HYPOTHÈSE CHIMIQUE

4.3.1.Lien entre métabolisme cutané et cancérogenèse

Il apparaît évident que la métabolisation cutanée joue un rôle primordial dans les différentes étapes de la cancérogenèse puisque l'on peut dire que :

L'initiation est la première étape essentielle de la cancérogenèse. Nombre de composés chimiques génèrent des initiateurs à la suite de métabolisation et surtout de réactions de phase I, mettant en jeu les monooxygénases Cyt P 450 dépendantes, aboutissant à la formation d'agents électrophiles pouvant former des liaisons de covalence avec l'ADN, l'ARN, ou des protéines.

L'initiation n'est pas suffisante à provoquer l'apparition d'une néoplasie. Il faut ensuite l'action d'un agent promoteur, qui va pouvoir exercer son action de multiples façons :

- par action sur des récepteurs membranaires qui contrôlent une expression de gènes (AHH) ou la synthèse de facteurs de régulation de la croissance des cellules anormales. Un exemple : le récepteur des chalcones,
- par action d'amplification génique sur des gènes qui peuvent contrôler la croissance cellulaire,
- par perturbation de la communication intercellulaire régulant normalement la croissance cellulaire physiologique,
- par perturbations chromosomiques type délétions ou transpositions de gènes impliqués dans le contrôle de la réplication cellulaire,
- par action inhibitrice de l'action d'agents détoxifiants (UV et systèmes antioxydants).

L'action de cet agent promoteur peut être amplifiée par l'action de certains facteurs de croissance ou par celle de substances endogènes capables d'entretenir la stimulation de la division cellulaire pour un certain stade de différenciation.

Le modèle de la cancérogenèse cutanée qui a souvent servi de base d'étude pour la détermination des différents stades de la cancérogenèse générale est un excellent exemple de ces interactions (Melikian, A 1986):

Des régions identiques de la peau de souris sont badigeonnées une fois avec le benzo(a)pyrène. En l'absence d'autres traitements aucune tumeur ne se développe. Par contre, si l'application de benzo(a)pyrène est suivie de plusieurs applications d'huile de croton, plusieurs tumeurs se développent. Les applications d'huile de croton seules n'induisent pas de tumeur.

C'est à partir de cet exemple que l'on a appelé l'action du benzo(a)pyrène initiateur et l'action de l'huile de croton promotrice.

Or si l'on reprend le métabolisme du benzo(a)pyrène, il peut aboutir à la formation, au cours de réactions d'oxydations par une monooxygénase Cyt P 450 dépendante, de benzo(a)pyrène 7,8 diol 9,10 époxyde, qui comme nombre de composés époxydiques est très toxique et cancérigène. Ceci est dû à sa capacité à se lier de façon covalente aux macromolécules type ADN provoquant des mutations, expliquant le rôle initiateur du benzopyrène.

In vitro, des expériences ont été pratiquées aussi chez la souris avec du diméthyl benzanthracène. Elles ont révélé une action inductrice sur le gène *H-ras* (Maronpot, R 1991; Matsui, MS et Deleo, VA 1991).

Par ailleurs, dans l'huile de croton, l'agent actif est un mélange d'esters de phorbols, le plus actif étant le 12-0 tétradécanoylphorbol 13 acétate ou TPA. Or le TPA se fixe sur un récepteur qui active la PKC. La stimulation de l'activité de cette enzyme provoquerait la phosphorylation d'un certain nombre de protéines membranaires modifiant le transport et la pénétration ionique intracellulaire notamment du calcium (Matsui, MS et Deleo, VA 1991). Une diminution du taux de calcium intracellulaire maintiendrait la cellule en phase de division. Les troubles dans la perméabilité membranaire peuvent permettre aussi la présence prolongée d'un facteur toxique dans la cellule.

De plus, les phorbols esters (par exemple le TPA) inhibent l'action des chalcones, substances inhibitrices de la croissance des cellules immatures, et provoquent des amplifications géniques en culture. Ceci pourrait favoriser, par altérations des gènes contrôlant la croissance et par levée d'un rétro contrôle négatif sur la croissance cellulaire, une évolution maligne et des métastases.

Un autre exemple est celui du 2,4,5,T et des phénols chlorés. Ces deux composés ont été respectivement rendus responsables de carcinomes cutanés et de lymphomes malins non hodgkiniens cutanés. Or lors d'expérimentation animale, l'application de ces composés purs, non souillés par de la dioxine n'entraîne aucune tumeur. L'application de ces composés contaminés par de la dioxine, notamment en ce qui concerne le 2,4,5,T entraîne l'apparition de tumeurs.

Le 2,3,7,8 tétrachlorodibenzodiparadioxine ou TCDD est la souillure la plus souvent associée aux phénols chlorés et au 2,4,5,T. Le 2,4,5 T par déduction expérimentale peut être accusé de jouer un rôle cocancérigène révélé par le TCDD promoteur.

Ceci est repris par certains auteurs (Gasiewicz, T 1991) : le TCDD serait un initiateur modéré et un promoteur important puisque son application après des cancérigènes

cutanés connus provoque l'apparition de tumeurs. Par ailleurs le TCDD est un inducteur important de l'activité de l'AH hydroxylase Cyt P1 450 dépendante au niveau épidermique. Cette enzyme peut produire des intermédiaires à type de radicaux libres lors de réactions d'oxydation. Cette induction d'activité de l'AH par le TCDD se fait par l'intermédiaire de la fixation sur le récepteur arylhydrocarbène. Il a été vu précédemment que ce récepteur pouvait exercer un rétrocontrôle sur l'expression d'un ensemble de gènes. Une perturbation du rétrocontrôle sur des gènes impliqués dans la régulation de la croissance cellulaire peut expliquer l'action de promoteur du TCDD.

Le TCDD est donc capable d'exercer une action complexe. Sa capacité à influencer les multiples activités enzymatiques cellulaires pourrait aussi lui permettre de réduire la formation de 7,8-diol-9,10-époxydebenzo(a)pyrène composé terminal cancérigène du benzopyrène

Un troisième exemple d'action initiatrice est la capacité qu'ont les organophosphorés à provoquer des réactions d'alkylation sur l'ADN en accord avec l'hypothèse de l'action mutagène des cancérigènes chimiques. Une étude récente rapporte des données intéressantes concernant le rôle des organophosphorés dans la survenue de lymphomes (Newcombe, D 1992). Elle a le mérite de reprendre l'hypothèse d'une synergie des mécanismes de l'action cancérigène des toxiques chimiques et des virus dans la survenue des cancers.

Cet article part de la constatation d'un taux anormalement élevé de lymphomes et de décès par lymphomes au sein de la population exposée aux organophosphorés (malathion) et probablement à son contaminant majoritaire le 0,0,9 triméthylphosphothiocite.

Les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules natural killer sont nécessaires à l'immunité à médiation cellulaire.

Ces cellules ainsi que la lignée des monocytes éliminent les cellules infectées par les virus et surveillent l'apparition de cellules anormales.

La sérine estérase, enzyme ubiquitaire retrouvée dans les lymphocytes T, les cellules natural killer, les monocytes, semblent jouer un rôle important dans le mécanisme de cytotoxicité de ces cellules.

L'inhibition de cette enzyme par la présence dans le sang ou les tissus d'organophosphorés peut diminuer voire supprimer les fonctions cytotoxiques de ces cellules. Ceci a été démontré par des expériences *in vitro* (Garett, M, Stack, H *et al.* 1992).

C'est un premier mécanisme qui fragilise l'organisme en permettant certaines infections.

Par ailleurs, l'EBV est associé avec des proliférations lymphomateuses. Il en est de même de l'HHV-6. L'EBV a été initialement retrouvé dans le lymphome de Burkitt, puis dans d'autres types de lymphomes Hodgkiniens et non hodgkiniens.

Des sujets dont les défenses cellulaires sont altérées sont plus exposés à des infections par de tels virus qui peuvent renfermer des oncogènes.

Il est à noter aussi que des aberrations chromosomiques anormalement fréquentes ont été notées chez des sujets exposés de façon chronique ou lors d'intoxication massive par des organophosphorés (Ballantyne, B et Marss, TC 1992). Ces anomalies consistent en des échanges de chromatide sœur, des cassures chromosomiques des translocations.

Au regard de ces constatations plusieurs hypothèses peuvent être échaudées :

- à la faveur d'infection virales, il y a accroissement de la multiplication cellulaire et possibilité de mutations plus importantes lors de la lecture du génome.
 - les réarrangements chromosomiques peuvent altérer des gènes impliqués dans le contrôle de la croissance cellulaire comme il a déjà été dit.
 - l'hypothèse la plus séduisante est d'associer les deux mécanismes : des oncogènes viraux peuvent être placés sous le contrôle d'un gène promoteur cellulaire à la faveur de cassures chromosomiques provoquées par les organochlorés ou encore l'insertion du génome viral dans la cellule hôte peut activer certains proto-oncogènes cellulaires qui pourront être promus par d'autres gènes à la faveur de cassures chromosomiques
- Cette étude tend donc à démontrer l'action synergique probable des virus et des cancérigènes chimiques dans les différentes étapes de la cancérogenèse.

Il n'est pas inconcevable intellectuellement d'extrapoler ce type de comportement aux cellules de l'immunité à médiation cellulaire cutanées. Combiné à l'action virale, ces organophosphorés appliqués de façon topique pourraient très bien être générateur de lymphomes cutanés.

A travers ces exemples, on conçoit que les toxiques cutanés et notamment les pesticides puissent jouer un rôle dans la survenue des cancers. La façon précise dont cette action s'exerce reste encore mal connue et de ce fait toutes les hypothèses d'action et d'interaction sont probablement permises.

Cependant les différents modèles expérimentaux, et les multiples études et cas décrits ont permis de dresser des listes de produits ou classes de produits, considérés comme hautement, moyennement, ou faiblement à risque cancérigène de façon globale, pas seulement cutané (Cf tableau 20).

4.3.2. Quelques produits incriminés

4.3.2.1. Au niveau de la peau

Des études épidémiologiques portant sur des travailleurs particulièrement exposés ou des études expérimentales chez l'animal ont permis d'incriminer avec précision certaines substances dans la survenue de cancers cutanés.

Les articles les plus abondants concernent le paraquat et l'un de ses intermédiaires de synthèse : le 4,4'-bipyridyl (Bowera, GT, Duffield, DP *et al.* 1982; Wang, JD, Li, WE *et al.* 1987; Li, WM 1984; Li, WM 1984). Le premier auteur à s'être intéressé à cette toxicité fut Bowera en 1982. Il existe trois modes de production du paraquat :

- le premier est appelé HTS ou procédé sodium haute température. Il était surtout utilisé dans les années 61 - 63. C'est un procédé peu rentable qui ne permet de transformer que 35% de pyridine (matière première de synthèse du paraquat) en 4,4'-bipyridine puis en paraquat avec beaucoup de déchets chimiques complexes associés se présentant sous forme de goudrons. Le 4,4'-bipyridyl solide était ensuite cassé manuellement; Au cours de ce procédé les ouvriers étaient exposés de façon importante aux fumées de ce composé.

- le deuxième est le procédé "magnésium" découvert et appliqué vers 1962-1967. Il est plus rentable au niveau production que le procédé HTS mais expose aux mêmes intermédiaires de synthèse (goudrons et 4,4'-bipyridyl) qui sont aussi manipulés manuellement.

- de plus en plus actuellement est utilisé le procédé sodium basse température qui permet une rentabilité de 100% et qui du fait de l'automatisation du procédé et de la réduction des déchets goudronneux, expose moins les travailleurs. Le 4,4'-bipyridyl reste cependant un intermédiaire obligé.

Bowera a considéré 550 sujets travaillant à la fabrication du paraquat entre 1961 et 1980. Vingt d'entre eux présentaient des lésions cutanées suspectes du visage, du cou, du dos des mains, des bras. L'excision et l'analyse histopathologique ont révélé 14 lésions type Bowen et 6 carcinomes spinocellulaires. Ces 20 sujets étaient les seuls à avoir été exposé essentiellement aux procédés HTS et Magnésium. Les différents constituants des "goudrons" formés au cours de la synthèse ont été analysés et testés *in vitro* sans montrer aucune transformation cellulaire. Le produit

retenu comme toxique a été le bipyridyl. Le temps de latence entre exposition et survenue des lésions était de 6 à 20 ans. L'exposition est moindre de nos jours, mais le recul étant insuffisant la surveillance continue.

En 1984 Li (Li, WM 1984) rapportait 9 cas de Bowen cutanés parmi 15 sujets exposés au procédé HTS et en 1987 Wang décrivait à son tour des lésions à type de Bowen du visage et des bras des travailleurs exposés au procédé Magnésium.

Parallèlement et plus récemment des auteurs (Srikrishna, V, Riviere, JE *et al.* 1992) ont étudié la toxicité topique du paraquat, produit fini in vivo et in vitro sur cultures de peaux de porcs. Les modifications notées n'ont été que des remaniements morphologiques (oedème, séparation derme épiderme) et des activations d'activité enzymatique (phosphatases acides et estérases dans les couches supérieures de l'épiderme; phosphatases alcalines dans les couches profondes.). Aucun effet systémique n'a été relevé.

Auparavant des études épidémiologiques chez des sujets exposés au paraquat n'avaient signalé que des rash cutanés, des troubles des phanères à type de stries sur les ongles des mains avec parfois chute des ongles, des conjonctivites.(Howard, JK 1979; Hearn, CED et Keir, W 1971).

Les autres études incriminent les dioxines (TCDD et HCDD), possibles souillures d'insecticides, de provoquer des carcinomes spinocellulaires de la face chez le hamster (Huff, JE, Salmon, AG *et al.* 1991), l'arsenic le mancozèbe et le mirex.

Le mirex est un pesticide proche du képone. Il n'en diffère que par la substitution de deux atomes de chlore par une molécule d'oxygène. Dans son article, Moser (Moser, GJ, Robinette, CL *et al.* 1993) montre que l'activité promotrice du mirex dépend de sa structure puisque le képone n'est pas un promoteur sur peau de souris après induction par du DMBA. Les hormones ovariennes sont un facteur qui augmente la sensibilité à l'action promotrice du mirex (plus de tumeurs cutanées chez les femelles et diminution des taux au même niveau que les mâles après castration). Le mirex serait le promoteur de la prolifération clonale des cellules épidermiques avec un oncogène Ha-ras muté (mutation initiée par le DMBA)

Le mancozèbe serait un cancérigène complet chez la souris (Shukla, Y, Antony, M *et al.* 1990).

Enfin, certains pesticides ont été testés du point de vue de leurs capacités à provoquer des remaniements chromosomiques sur cultures de lymphocytes. Une nette augmentation des remaniements à type de cassures et de délétions ont été mises en évidence avec :

les dithiocarbamates (Ziram, Zineb, Thiram),

les organophosphorés (Trichlorphon, Phosnet, Diazenon),
 les carbamates (Porimicarb),
 les organochlorés (DDT).

Aucun effet noté avec :

le lindane,
 le dichloropropane,
 les pesticides hétérocycliques (Benomyl),
 les acides phénoxy,
 la triazine.

4.3.2.2. Au niveau d'autres organes

Depuis ces dix dernières années, plusieurs auteurs dans différents pays se sont intéressés à l'étude des maladies survenant le plus fréquemment dans la population agricole (Blair, A et Zham, SH 1991; Xue, S 1987).

Parmi certaines de ces maladies, la manipulation des pesticides par cette catégorie professionnelle a été incriminée comme la principale cause ou un des facteurs principaux expliquant la fréquence de l'atteinte considérée dans cette population.

Les atteintes hématologiques

Les leucémies

Dans la plupart des études, le risque relatif, toutes leucémies confondues, varie de 1,1 à 1,4.

Certaines études se sont intéressées à mettre en évidence un type histologique plus fréquent à partir des données des certificats de décès.

C'est ainsi que Blair dans le Wisconsin, Pearce en Nouvelle Zélande, Flodin en Suède, Giles en Tasmanie, Brownson dans le Missouri et Brown dans le Minnesota/Iowa relèvent un risque relatif plus élevé pour les leucémies myéloïdes chroniques (CML) et les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) (Blair, A et Zham, SH 1991; Pearce, NE, Sheppard, RA *et al.* 1986; Giles, GG, Liekiss, JN *et al.* 1984; Flodin, U, Fredriksson, M *et al.* 1988; Brownson, RC et Reif, JS 1988; Brownson, RC, Reif, JS *et al.* 1989; Blair, A 1982).

De façon concordante dans les divers pays cités, ces affections touchent les populations les plus jeunes, laissant suspecter un rôle possible de certains pesticides introduits assez récemment dans les techniques agricoles.

Les produits incriminés étaient plus particulièrement le DDT, des insecticides animaliers tels que le Crotoxyphos, le Dichlorvos, le Famphur, les Pyréthrinoides, la

Nicotine (Blair, A et Zham, SH 1991), mais aussi l'heptachlor et le chlordane (d'ailleurs classé 2B-Cf Tableau 20) (Vainio, H 1991).

Aucun risque significativement plus élevé n'a été mis en évidence lors de l'usage de pesticides pour cultures céréalières (blé, maïs). Ceci peut s'expliquer par les conditions d'utilisation qui se font en milieu plus confiné pour les insecticides animaliers favorisant une exposition plus concentrée.

Lorsque l'on observe la répartition professionnelle des sujets touchés, on trouve un taux plus élevé d'éleveurs bovins (vaches laitières en particulier). Il est à remarquer que ces troupeaux sont souvent infectés par le virus de la leucémie bovine. Ceci a incité certains auteurs à y voir une cause à la survenue plus fréquente de leucémies chez les propriétaires. Mais jusqu'à ce jour, aucune étude n'a pu mettre en évidence que ce virus puisse être transmissible à l'homme. Néanmoins il faudra sans doute d'autres études pour éventuellement infirmer ou confirmer cette hypothèse.

Les lymphomes hodgkiniens

Concernant cette affection les avis divergent : certains auteurs ont trouvé des risques significativement plus élevés chez des agriculteurs manipulant fréquemment des acides phénoxy acétiques ou du chlorophénol ou encore de la créosote (Giles, GG, Liekiss, JN *et al.* 1984; Matthews, MLV, Dougan, LE *et al.* 1984; Balarajan, R 1988; Brownson, RC et Reif, JS 1988; Persson, B et Dahlander, M 1989) ; d'autres auteurs, cités par Blair (Blair, A et Zham, SH 1991) n'ont trouvé aucune corrélation significative entre lymphomes hodgkiniens et pesticides.

Les lymphomes non hodgkiniens

Pour ce type de lymphomes, les diverses études sont beaucoup plus concordantes, concluant toutes à une élévation du risque chez les agriculteurs et en particulier chez ceux manipulant des acides phénoxy et des chlorophénols (Bishop, CM et Jones, AH 1981; Olsson, H et Brandt, L 1981). Le plus souvent le risque est deux fois plus élevé que dans la population générale. Certains auteurs (Persson, B et Dahlander, M 1989) rapportent un risque nettement supérieur mais dans ces cas les études concernent une majorité de forestiers amenés plus fréquemment à utiliser ce genre de produits.

Le 2,4 D est surtout incriminé et le risque relatif augmente avec la fréquence d'utilisation devenant largement supérieur à 2 pour au moins vingt jours de manipulation par an. Il augmente aussi avec la surface pulvérisée : 1,3 pour moins de 200 Ha, 1,9 pour 200 à 500 Ha, 2,5 pour plus de 500 Ha (Poland, A, Smith, D *et al.* 1971).

D'autres produits ont été incriminés mais de façon moins fréquente. Ce sont : la triazine (Hoar, SK, Blair, A *et al.* 1986; La Vecchia, C, Negri, E *et al.* 1989; Vainio, H 1991), les organophosphorés, les fongicides (Hoar, SK, Blair, A *et al.* 1986).

Les myélomes multiples

Le risque apparaît nettement supérieur à la population générale parmi les agriculteurs manipulant de grosses quantités d'insecticides mais aussi parmi ceux pratiquant l'élevage des volailles. La société Américaine de cancérologie a réalisé une étude qui montrait un risque relatif parmi des non agriculteurs exposés aux pesticides de 1, parmi des agriculteurs non exposés aux pesticides de 1,7, et enfin parmi des agriculteurs exposés aux pesticides de 4,3. Par ailleurs il semblerait que les sujets nés après 1905 soient plus atteints ce qui laisserait supposer un rôle joué par des produits introduits après 1930.

Il est aussi intéressant de noter dans une étude faite par Gallagher en 1983 (Gallagher, RP, Spinelli, JJ *et al.* 1983) un risque relatif plus élevé (2,4) chez des sujets exposés à des poussières organiques animales (volailles) mais aussi bois, textile, cuir qui attire l'attention sur d'autres facteurs professionnels potentiels.

Les atteintes cérébrales

Les résultats de différentes études sont discordants et l'étiologie de ce type de cancer reste mal comprise. Il semblerait que des expositions chimiques à certains produits constituent des facteurs de risque. Il s'agit en particulier des solvants, des huiles de coupe, des composés phénolés, et de pesticides. Brownson et Blair en 1990 (Brownson, RC, Reif, JS *et al.* 1989; Blair, A 1990) rapportait un risque relatif de 5,3 chez des agriculteurs du Missouri (cancer non astrocytaires). Le risque est nettement plus élevé parmi ceux ayant débuté leur activité agricole après 1960 et manipulant régulièrement insecticides et fongicides. Le risque apparaît aussi supérieur pour des enfants vivant dans des fermes (Gold, E, L, G *et al.* 1979). Histologiquement, des quantités très importantes d'organochlorés ont été retrouvées dans le tissu adipeux cérébral des sujets porteurs de telles tumeurs (Unger, M et Olsen, J 1980). On sait que certains pesticides ont un tropisme neurologique et sont capables de traverser la barrière hémato-méningée. Il ne serait donc pas surprenant que certains à des taux suffisants ou sur des terrains particulièrement sensibles puissent jouer un rôle dans la survenue de cancers cérébraux.

Les atteintes des tissus mous

Plusieurs études citent des résultats montrant un risque accru chez les agriculteurs mais aucune n'est statistiquement significative. Cependant la plupart de ces études réalisées en Suède (Erikson, M, Hardell, L *et al.* 1981), Italie (Vineis et Terracini

1987), et USA (Wood et Polissar 1987; Blair, A 1990; Bond, GG et Rossbacher, R 1993) révèlent un lien possible avec des expositions prolongées aux acides phénoxy en particulier le 2,4,5 T, aux chlorophénols et à certains insecticides animaux.

Les cancers gastriques

Plusieurs études faites dans l'Iowa, le Kansas, New York, le Chili, la Chine (citées par Blair en 1990 (Blair, A 1990)) mettent en évidence un risque nettement accru et significatif parmi les agriculteurs sans pour autant établir de relation spécifique avec des expositions professionnelles précises. Il n'y a que l'étude Chinoise et l'étude de Vainio en 1991 (Vainio, H 1991) qui annoncent un lien éventuel avec des substances telles que le dichlorvos, le captafol (fongicide) l'alachlor, le chlorthalonil, le dichloropropane et le dichloropropène. Des expérimentations animales avec ces produits ont d'ailleurs confirmé un risque accru de cancers de l'estomac chez les souris exposées.

Par ailleurs les nitrates sont classiquement incriminés dans la survenue de cancers gastriques et les agriculteurs par la contamination facile et possible de leur eau de boisson constituent une population particulièrement exposée.

Les cancers prostatiques

Le taux de cancers de prostate a été trouvé anormalement élevé au sein de la population agricole sans qu'aucun lien spécifique avec la manipulation d'un produit précis n'est pu être établi. Mais le cancer de la prostate compte aussi parmi les cancers les plus fréquents chez l'homme, il semble donc logique que ceci se vérifie aussi chez les agriculteurs. Faut-il y voir pour autant une aggravation par l'exposition professionnelle toxique?. Des investigations complémentaires seraient nécessaires pour essayer de répondre.

Atteintes diverses

Dans son article en 1991 Vainio recense différentes catégories de pesticides testés chez l'animal par rapport à leur risque cancérigène (Vainio, H 1991).

Huit insecticides testés ont montré l'absence de risque pour l'aldicarb, la deltaméthrin, le fenvalérate, et la perméthrine. Par contre le chlordane, l'heptachlor, le dichlorvos, le DDT, classés 2B dans la classification de l'IARC, se sont vu accuser de provoquer outre des leucémies, des cancers pulmonaires, des tumeurs oesophagiennes, des adénomes pancréatiques (Perera, FP, Boffetta, P *et al.* 1989).

Quatre fongicides évalués ont révélé : des tumeurs rénales et hépatiques chez l'animal sous captafol per os. Ce produit a donc été classé 2B. Des hémangiosarcomes

et cancers hépatiques avec le pentachlorophénol (classé 2B). Des adénocarcinomes thyroïdiens avec le thiram et le ziram.

Parmi les herbicides, la triazine provoquerait des tumeurs ovariennes, des adénocarcinomes utérins. Elle a de ce fait été classé 2B. La simazine, le monuron, le piroclam, et le trifluralin se sont révélés peu dangereux et ont été classé risque 3.

Chapitre III

NOTRE ÉTUDE

1.LE CONTEXTE RÉGIONAL

Le Limousin tire de son site géographique et de ses caractéristiques démographiques certaines particularités (COPAS, 1989).

1.1.LES PARTICULARITÉS GÉOGRAPHIQUES

S'étendant sur 160 km du Nord au sud et 150 km d'Est en Ouest, le Limousin couvre environ 17 000 km²; Il regroupe les départements de la Corrèze au Sud-Est, de la Creuse au Nord-Est et de la Haute-Vienne à l'Ouest, occupant ainsi tout le Nord-Ouest du Massif Central.

Schéma 10



L'étude géographique met en évidence l'inclinaison progressive du terrain, des sites dominants de Meymac à l'Est qui culminent à plus de 900 mètres, aux pénéplaines du Nord-Ouest et à la cuvette de Brive au Sud. On décrit un certain nombre de reliefs : la Montagne à l'Est, le plateau Creusois au Nord-Ouest.

Une telle disposition influence le climat. Le Limousin constitue en effet le premier relief depuis l'Océan ; la dominance Sud-Ouest des vents explique les variations pluviométriques. Le niveau des pluies varie de 1 700 mm au Sud de la Montagne à seulement 800 mm à l'extrême Ouest de la Haute-Vienne.

De la Montagne naît un riche réseau de cours d'eau qui se drainent au Nord par la Creuse, à l'Ouest par la Vienne, au Sud par les affluents de la Dordogne : Corrèze et Vézère.

Les températures en Limousin sont aussi très instables. Leurs valeurs moyennes sont relativement basses. La période la plus chaude va de Juin à Septembre et la décroissance de la température est plus rapide et plus régulière en Automne que la croissance à la fin de l'Hiver et au Printemps.

1.2.LES PARTICULARITÉS DÉMOGRAPHIQUES :

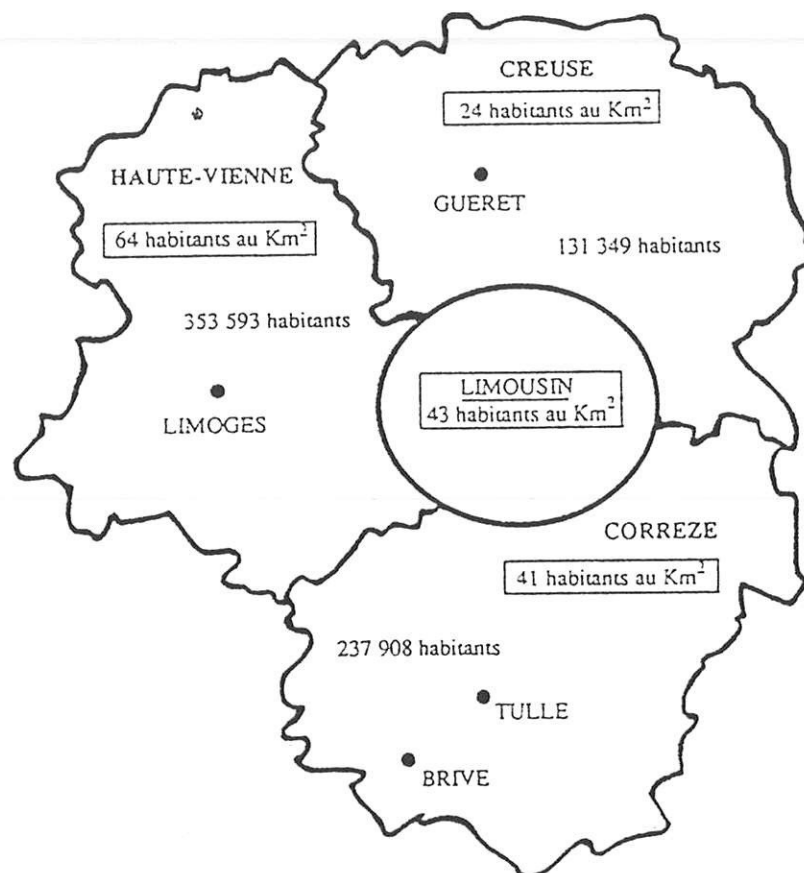
Le Limousin reste en retrait du développement des grandes infrastructures nationales, avec pour conséquence, l'amorce d'une émigration d'abord saisonnière, puis permanente. La démographie est caractérisée par le retour au pays des retraités après l'exercice d'une activité professionnelle hors région.

L'évolution de la population est donnée dans le tableau ci-dessous et sur le schéma 11 suivant (INSEE 1990).

	Nombre d'habitants		Densité par km ²	
	1982	1990	1982	1990
Corrèze	241 448	237 908	44	41
Creuse	139 968	131 349	25	24
Hte-Vienne	355 737	353 593	67	64

La répartition de cette population reste très hétérogène. Limoges (133 464 habitants) et Brive (49 765 habitants) sont les principaux centres urbains. Ces deux villes regroupent environ un quart de la population de la région.

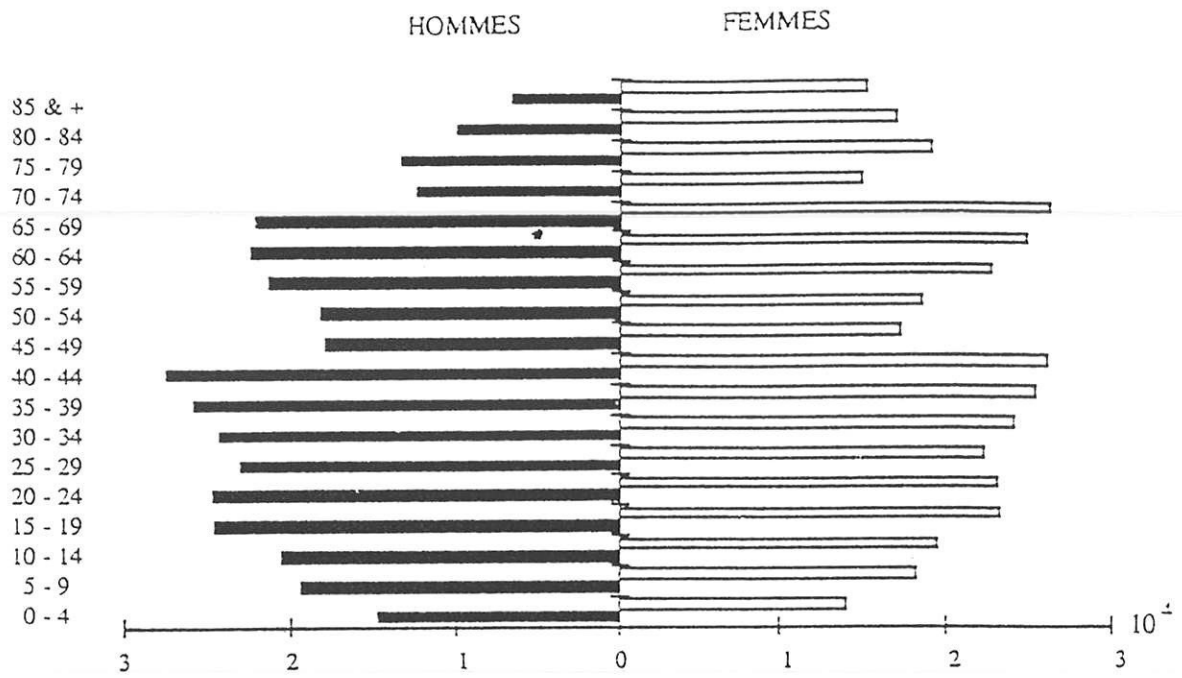
Schéma 11 : répartition de la population en Limousin



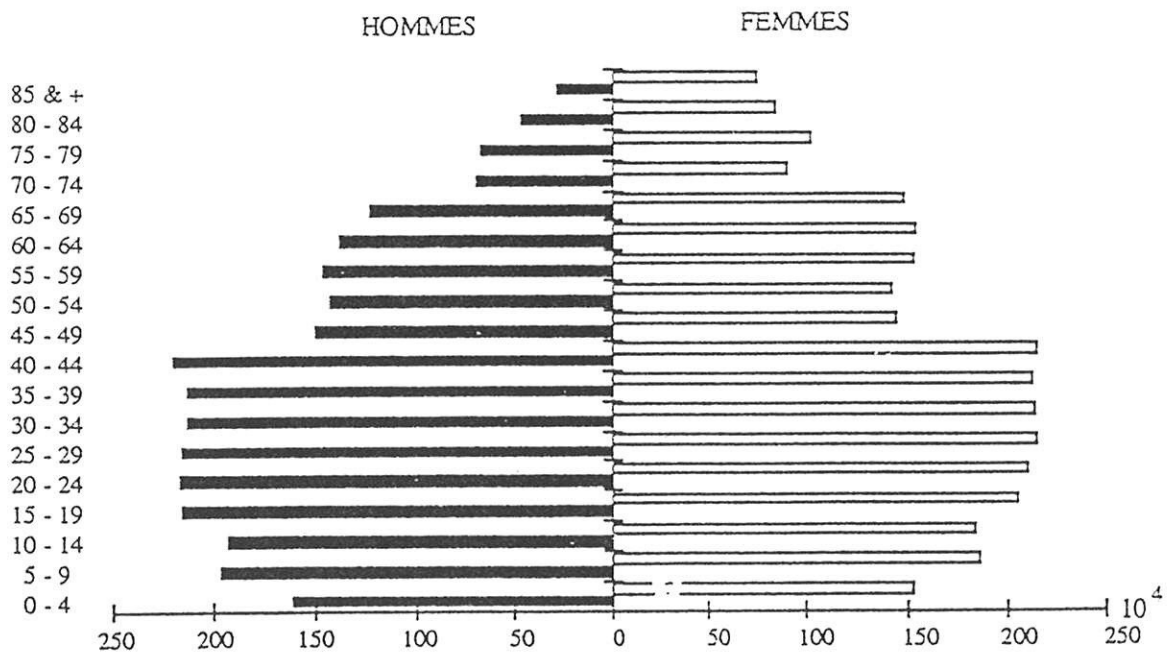
La pyramide des âges, page suivante, montre une déviation franche au profit des âges les plus élevés. Plus de 20% de la population a plus de 65 ans.

Les variations des taux de natalité et de mortalité sont donnés dans le tableau suivant (d'après l'INSEE 1990):

	Taux de natalité (pour 1000)		Taux de mortalité (pour 1000)	
	75-82	82-90	75-82	82-90
Corrèze	10,6	9,9	14	13,6
Creuse	9	8,7	17,1	16,9
Hte-Vienne	10,8	10	12,6	12,3
Limousin	10,4	9,7	13,9	13,6



Pyramide des âges de la population du Limousin, recensement 1990



Pyramide des âges de la population française, recensement 1990

La répartition des personnes âgées suivant les cantons est très hétérogène, allant de moins de 10% de sujets de plus de 75 ans dans les zones les plus peuplées, à plus de 16% dans la montagne et les zones de reliefs.

L'espérance de vie est de 1 à 2 ans supérieure à celle du reste du territoire Français.

L'évolution entre 1982 et 1990 (tableau ci dessous) démontre l'accentuation des tendances antérieures et le déplacement de la population vers les villes. La progression démographique enregistrée depuis plus de 20 ans en Haute-Vienne et en Corrèze, laisse la place à une régression existant déjà en Creuse au cours des décades précédentes, et seules persistent quelques zones plus stables, surtout en Haute-Vienne (INSEE 1990).

	Variations de population *			
	dues au mouvement naturel (%)		dues au solde migratoire (%)	
	75-82	82-90	75-82	82-90
Corrèze	-0,34	-0,37	+0,41	+0,19
Creuse	-0,81	-0,82	+0,19	+0,03
Hte-Vienne	-0,18	-0,23	+0,32	+0,16
Limousin	-0,36	-0,39	+0,33	+0,14

* Taux moyen annuel de variation calculé sur la période.

Depuis le début du siècle, le Limousin a perdu plus de 24,5% de sa population, alors que la population Française a augmenté d'environ 30%.

D'après le recensement de la population de 1990, le Limousin compte 718 758 habitants. 168 848 sont des retraités dont 50 360 sont d'anciens exploitants agricoles. Les actifs agricoles comptent 33 044 exploitants et 4 484 ouvriers agricoles (Schéma 12 ci après).

12% de la population Limousine est donc constituée d'agriculteurs actifs ou retraités, contre 4,4% au niveau national.

1.3.LES PARTICULARITÉS ÉCONOMIQUES

Les caractéristiques géographiques du Limousin expliquent ses particularités économiques : région dont le revenu moyen est faible et à l'écart des grands axes de communication, sa vocation est essentiellement agricole, regroupant au sein de petites exploitations polyculture et élevages divers. Près de 32% du territoire est occupé par la forêt, 17% par les terres labourables et 37% par les prairies. Les exploitations de moins de 5 hectares représentent 12,2% des exploitations agricoles (pourcentage inférieur au

pourcentage national), celles de 5 à 100 hectares 85,8% (chiffre supérieur à la moyenne nationale), et celles de plus de 100 hectares 2% (national 3,2%) (Schéma 13).

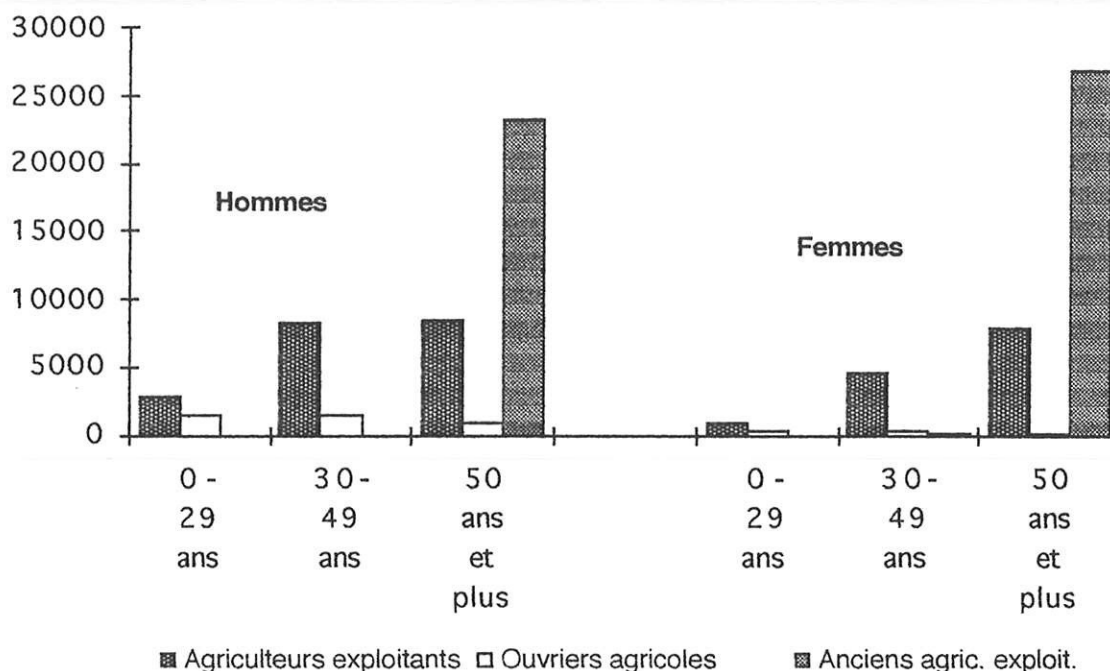


Schéma 12 : population agricole Limousine par sexe, âge et catégorie professionnelle (INSEE 1990).

La superficie agricole utilisée représente 886 722 ha . Environ 70% de cette surface est occupée par les prairies naturelles; 18% par les fourrages; 10% par les céréales; le reste se répartit en cultures de vignes, pommes de terre, fleurs, de légumes divers, tabac, vergers, vergers et jardins familiaux et jachères (Schémas 14).

La culture céréalière a subi surtout au cours de la dernière décennie une évolution qui se poursuit : le blé (1/3 de la production sauf en Corrèze où il représente 1/5), l'orge, le seigle, l'avoine, le sarrasin sont en diminution alors que la culture du maïs grain et fourrage se développe.

Le choix de cette répartition du territoire agricole correspond à une tradition d'élevage de la région. Cet élevage est dominé par les ovins et caprins qui comptent pour 37% du cheptel. Viennent ensuite les bovins (28%), les volailles (27%) puis les porcins, les lapins et les ruches.

1.3.1. Spécificité de l'agriculture en Haute-Vienne

Le département de la Haute-Vienne compte 354 000 habitants (hab.), soit une densité de 64 hab./km. Ce chiffre se situe en deçà de la moyenne nationale (104 hab./km) et de la moyenne Européenne (140 hab./km).

Les communes rurales représentent 37% de la population soit 131 800 personnes. Selon l'INSEE les communes rurales regroupent les communes de moins de 2 000 habitants.

La population agricole familiale représente 31 672 personnes en 1988. Il s'agit de toute personne vivant ou travaillant sur l'exploitation ayant un lien de parenté avec le chef d'exploitation (INSEE).

Parmi cette population on définit la population active sur l'exploitation. Elle représente 18 813 personnes. Il s'agit du chef d'exploitation, du conjoint, des aides familiales éventuelles. Il faut ajouter 970 salariés agricoles permanents afin de définir la population agricole active.

Le département compte 62% de chefs d'exploitation ayant au moins 50 ans alors que la moyenne nationale est de 56%.

Les agriculteurs représentent 9,04% de la population active contre 6,2% pour la France. Le reste de la population active se répartit de la façon suivante :

Industrie :	23,1%	(22,4% pour la France)
Bâtiments Travaux publics :	6,5%	(7,2% pour la France)
Tertiaire :	61%	(64% pour la France).

La Haute-Vienne a une vocation agricole même si celle ci est moins marquée que dans la région Limousin.

L'élevage assure 50% du chiffre d'affaire de l'agriculture départementale.

La Haute-Vienne reste le premier département Français pour la production d'agneaux de bergerie ou d'herbe. L'élevage ovin et caprin représente 38% de l'activité des exploitations, l'élevage bovin 38%.

L'utilisation du sol est destinée à nourrir le cheptel. La répartition du territoire (Schémas 15 et 16) témoigne de ce choix. Deux tiers des céréales servent à l'alimentation des animaux.

Le matériel et l'équipement agricoles ont évolué lors de la dernière décennie avec l'achat de tracteurs plus puissants.

La surface agricole moyenne utilisée est de 30 ha. ; la part moyenne consacrée aux fourrages est de 20 ha. par exploitation, mais **la structure des exploitations se modifie ; ainsi les jeunes de moins de 35 ans ont une surface agricole utilisable**

moyenne de 45 ha., supérieure de 60% à celle des agriculteurs de 50 ans et plus.

2.MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1.TYPE D'ÉTUDE

Nous avons réalisé une étude descriptive des carcinomes des lèvres et des carcinomes baso et spinocellulaires de l'extrémité céphalique.

L'étude sur les carcinomes des lèvres recense les cas pris en charge par les services d'Otorhinolaryngologie (ORL) et de Radiothérapie du CHRU de Limoges pendant dix années de 1983 à 1993. Dix années ont été considérées en raison de la relative rareté de ces cancers dans l'activité de ces services.

Pour les carcinomes cutanés de l'extrémité céphalique, compte tenu de la fréquence de cette affection, les cas de 2 années (1992 et 1993) ont été répertoriés à partir des fichiers du service d'Anatomopathologie du CHRU de Limoges.

2.2.OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Nous avons vu que certaines études internationales mettent en évidence une fréquence accrue de carcinomes cutanés, et en particulier des lèvres, au sein de la population agricole indépendamment de l'exposition solaire et malgré un tabagisme moindre, alors que d'autres ne montrent pas de résultats aussi nets.

Le Limousin étant une région anciennement et traditionnellement agricole, il nous a paru intéressant :

- d'étudier les cas de carcinomes des lèvres et de carcinomes cutanés de l'extrémité céphalique,
- de caractériser les patients et en particulier la population agricole (habitudes de vie et de travail) à l'aide d'une enquête postale,
- d'analyser et de comparer les résultats aux données de la littérature.

2.3.LES MOYENS

Notre étude s'est déroulée en deux parties :

- la première : exploitation des dossiers médicaux,
- la deuxième : enquête auprès des patients et de leur famille.

2.3.1. Constitution de la liste des patients et exploitation des dossiers médicaux

Concernant les carcinomes des lèvres, le recrutement des patients a été fait à partir des cahiers de bloc opératoire d'ORL et des fichiers informatiques de radiothérapie, ce qui constituait initialement 63 dossiers.

Seuls 51 dossiers ont en définitive été retenus, car il s'est avéré après lecture des comptes rendus anatomopathologiques des cas d'ORL, que certains cas suspects d'être cliniquement des spinocellulaires étaient en fait des carcinomes basocellulaires de la région péribuccale étendus à la lèvre.

Pour les carcinomes cutanés de l'extrémité céphalique, le recensement fait à partir des fichiers informatisés d'Anatomopathologie représente 254 dossiers pour 2 années.

Il est arrivé dans quelques cas qu'il y ait eu prise en charge thérapeutique multidisciplinaire. Le dossier a été alors attribué au service s'étant initialement occupé du patient.

Les cas de carcinomes adressés au CHRU par des hôpitaux périphériques, des services autres ou des médecins de ville, ont été comptabilisés parmi les cas des services ayant pris en charge la lésion.

A l'issue de ces recensements, dans les deux cas, les dossiers ont été sortis des archives de manière à :

- prendre les renseignements administratifs : nom, prénom, date de naissance, coordonnées téléphoniques des patients ou de leurs proches, adresse, profession éventuellement,
- contrôler les comptes rendus histologiques,
- observer le suivi et l'évolution clinique.

Lors d'absence de coordonnées, les médecins traitants ont été joints par téléphone afin de compléter les adresses.

En cas d'échec de cette dernière source d'information, les patients ont été considérés "perdus de vue", et seules les réponses aux items du questionnaire se trouvant dans les dossiers ont été exploitées.

En cas de décès signalé dans le dossier médical au fil des consultations de surveillance, ou après information auprès du médecin traitant, les enfants ou les proches

ont été contactés par téléphone afin d'être sensibilisés au questionnaire qu'ils allaient recevoir.

2.3.2. Le questionnaire

Il est constitué de six pages et accompagné d'une lettre explicative. Une page préalable que l'on peut numéroter "zéro", n'a pas été envoyée et contient les données d'identité, adresse, âge, sexe, date de traitement, service de prise en charge, type histologique de la lésion, siège, récurrences éventuelles. Tous ces renseignements ont été recueillis au niveau des dossiers médicaux des patients. Un numéro d'ordre a ensuite été attribué à chaque patient permettant de préserver l'anonymat et le secret médical.

Le même questionnaire a été envoyé aux deux populations de l'enquête. Une première partie contient des questions d'ordre général sur les facteurs de risque connus des cancers cutanés et des lèvres (ultraviolets et tabac); une deuxième partie est plus spécifiquement réservée aux agriculteurs et à leurs habitudes de travail.

1. ère page :

Elle comporte des questions destinées à évaluer le phototype et l'exposition solaire moyenne à travers des renseignements sur la couleur de peau (items choisis en référence à des classifications dermatologiques sur le phototype), couleur des yeux, des cheveux, fréquence des coups de soleil, qualité du bronzage...L'exposition solaire, quantifiée en journées d'exposition par an, a été considérée comme moyenne à moins de 50 jours par an, intense entre 50 et 100 jours par an, extrême au delà de 100 jours par an. Des questions ont été posées à ce niveau concernant les habitudes de protection solaire, entre autre, port de chapeau, usage de crème solaire pour le visage.

2. ème page :

Elle concerne la consommation tabagique ancienne ou actuelle, le type de tabac consommé, la façon de fumer, le nombre d'années de tabagisme ainsi qu'un petit cadre sur le délai d'attente par rapport à l'apparition de la lésion.

3. ème page :

Elle s'intéresse à l'activité professionnelle exercée et introduit la partie du questionnaire réservée aux agriculteurs : une première étape essaie de cerner le type de l'activité agricole, la taille des exploitations.

4. ème page :

Elle est plus particulièrement destinée à cerner l'usage des pesticides : année de début d'utilisation, type de produits utilisés, fréquence d'utilisation annuelle en heures, nombre d'insecticides ou d'herbicides utilisés. Ces items ont été élaborés en référence à des études préalables faites sur le même sujet par (Blair, A et Zham, SH 1991) notamment.

5. ème page :

Elle est consacrée aux habitudes d'hygiène entourant la manipulation des pesticides lors de leur préparation et de leur usage sur les cultures ou le bétail.

6. ème page :

Elle cerne le mode d'utilisation des produits de traitement et les mauvaises habitudes pouvant accompagner cette activité : mains sales passées sur le visage, tabac, boissons, nourriture pris pendant les traitements.

La plupart des questions posées étaient fermées. Seuls les items ayant trait aux produits manipulés étaient ouvertes.

305 questionnaires ont été envoyés.

Les premiers envois ont eu lieu pour les carcinomes des lèvres en Janvier 1994 et pour les carcinomes cutanés en Février 1994. Les réponses se sont échelonnées jusqu'en Mai 1994. L'enquête a été considérée close le 31 Mai 1994.

Compte tenu du grand âge de la plupart des patients et de la sollicitation téléphonique préalable, aucune relance par courrier n'a été effectuée.

2.3.3. Analyse des données

Elle a été effectuée sur micro ordinateur Macintosh. Nous avons utilisé des logiciels de gestion et d'analyse statistique des données (StatView II®) et d'exploitation graphique (Microsoft Excel 4®).

3. RÉSULTATS

L'étude a porté sur 51 cas de carcinomes des lèvres et 254 cas de carcinomes cutanés de l'extrémité céphalique, soit 305 cas au total.

3.1. TAUX DE RÉPONSE

Il a été de 56% pour les carcinomes des lèvres (31/51), et de 45% pour les carcinomes cutanés de l'extrémité céphalique (119/254).

3.2. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION GÉNÉRALE DE L'ENQUÊTE

3.2.1. Age de prise en charge thérapeutique

3.2.1.1. Age moyen

L'âge moyen de survenue dans notre population est de 70 ans pour les cancers des lèvres, et de 75 ans pour les cancers cutanés de l'extrémité céphalique, tous types histologiques confondus (carcinomes baso et spinocellulaires). Ces âges moyens sont les âges de prise en charge thérapeutique par les différents services et non les âges d'apparition des lésions. Nous reverrons en effet, que certains patients ont parfois attendu 5 à 10 ans avant de consulter.

3.2.1.2. Répartition par tranches d'âge selon l'histologie

Carcinomes basocellulaires de l'extrémité céphalique : les âges s'étalent entre 31 et 102 ans avec une fréquence accrue du nombre des cancers dans la tranche 80-85 ans (18% des cas).

Carcinomes spinocellulaires de l'extrémité céphalique : on trouve une répartition des âges entre 57 et 98 ans, avec un maximum de cas entre 85 et 90 ans.

Tous carcinomes confondus, **l'âge moyen de prise en charge est, chez les hommes, de 73 ans**, avec un maximum de fréquence entre 80 et 85 ans, et, **chez les femmes, de 76 ans** avec un maximum de fréquence entre 85 et 90 ans.

L'âge de survenue de ces carcinomes est légèrement plus tardif que celui trouvé dans l'étude faite dans la région en 1985, puisqu'il était donné en Limousin un maximum de survenue entre 75 et 80 ans pour les hommes, 80 et 85 ans pour les femmes (COPAS, (Comité de Prévention et d'Actions Sanitaires) 1989)



Schéma 17 : répartition par tranches d'âge des hommes et des femmes porteurs de carcinomes de l'extrémité céphalique

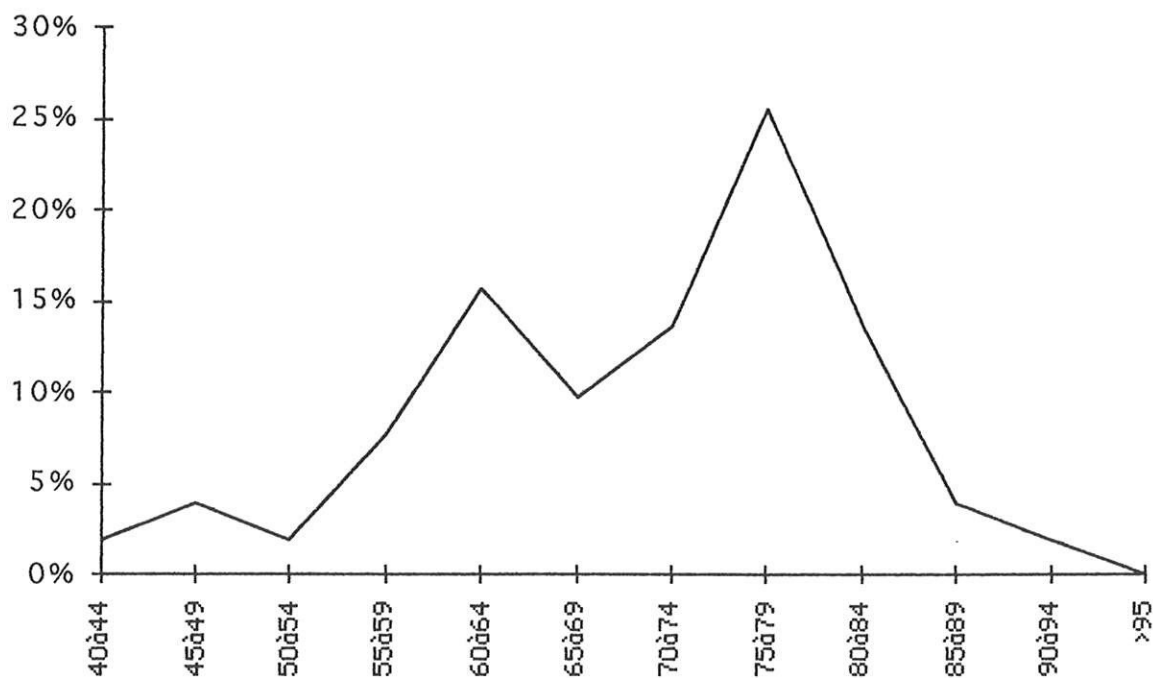


Schéma 18 : répartition par tranches d'âge, deux sexes confondus, des sujets porteurs de carcinomes des lèvres

Concernant les cancers des lèvres, les âges de prise en charge s'étendent entre 44 et 92 ans avec un maximum de fréquence entre 75 et 80 ans (25% des cas). Ces chiffres reprennent parfaitement les chiffres cités par le Comité d'Organisation et de Prévention des Actions Sanitaires (COPAS, (Comité de Prévention et d'Actions Sanitaires) 1989).

3.2.1.3. Age de prise en charge en fonction de la profession

Carcinomes cutanés de l'extrémité céphalique : tous types histologiques confondus, la moyenne d'âge de prise en charge chez les agriculteurs est de 77 ans et chez les non agriculteurs de 70 ans. Il faut cependant tempérer ce résultat car lorsque l'on compare les mêmes types histologiques, cette différence disparaît. En effet, **la moyenne d'âge de prise en charge des carcinomes basocellulaires est de 69 ans dans les deux catégories professionnelles (agriculteurs et non agriculteurs), et de 72 ans pour les carcinomes spinocellulaires.**

En ce qui concerne **les carcinomes des lèvres**, il n'existe **pas** non plus de **différence significative** entre agriculteurs (moyenne d'âge de 71 ans) et non agriculteurs (moyenne d'âge de 67 ans).

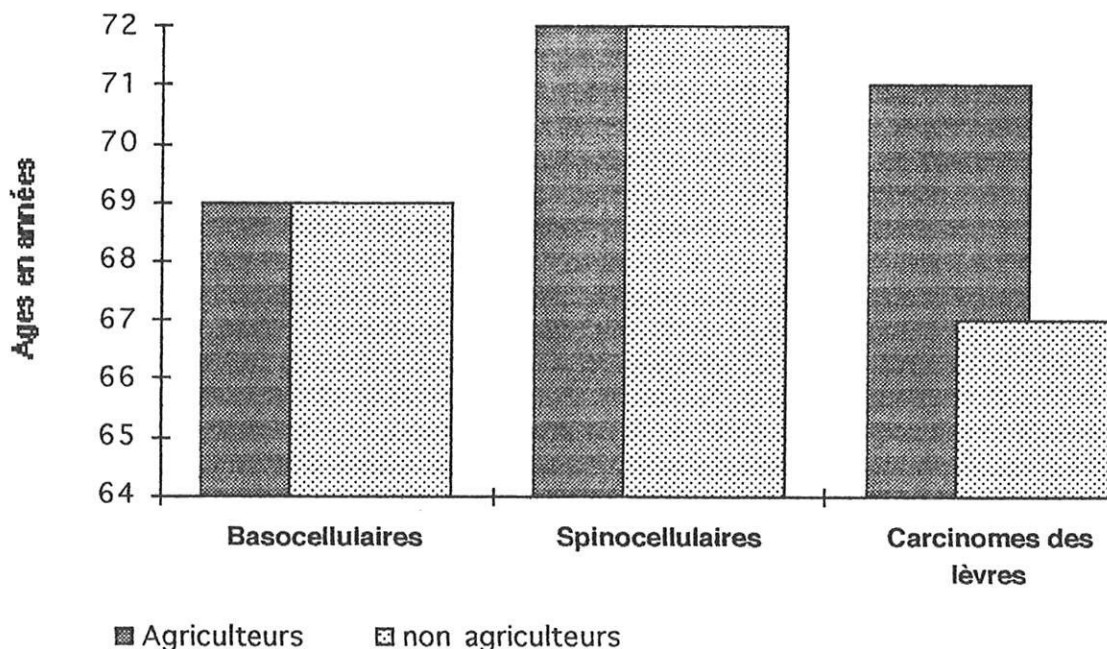


Schéma 19 : moyennes d'âges de prise en charge thérapeutique des populations de l'enquête étudiées en fonction de l'activité agricole ou non agricole.

3.2.2. Répartition selon le sexe

Concernant les cancers des lèvres, 88% surviennent chez les hommes, 12% chez les femmes. **Il existe une nette prédominance masculine pour les cancers des lèvres** dans notre série.

Pour les cancers cutanés de l'extrémité céphalique, on relève 46% d'hommes et 54% de femmes.

Les résultats concordent avec les données internationales citées dans la revue de la littérature, qui citent une prédominance masculine des cancers des lèvres. Par contre concernant les cancers cutanés, certaines études ne retrouvent pas de différence en fonction du sexe, d'autres donnent des chiffres de 60% d'hommes et 40% de femmes.

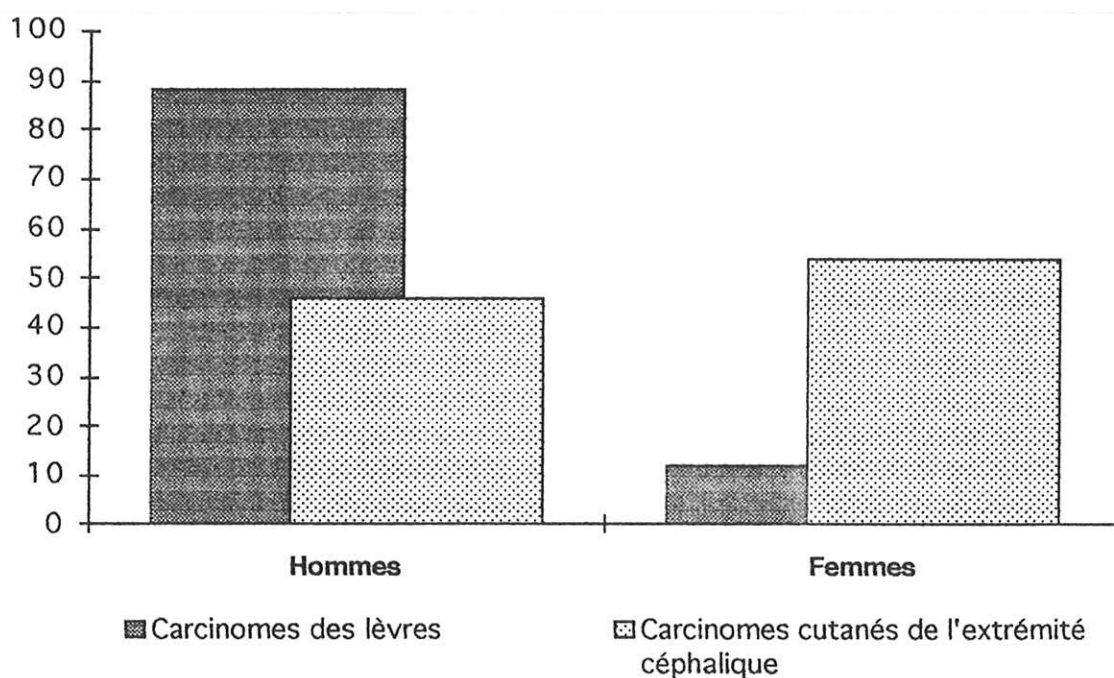


Schéma 20 : répartition en % des carcinomes de l'extrémité céphalique et des lèvres selon le sexe

3.2.3. Département d'origine

Aussi bien pour les cancers cutanés que pour les cancers des lèvres, le recrutement se fait **essentiellement en Haute-Vienne** : 74% pour les cancers cutanés, 44% pour les cancers des lèvres .

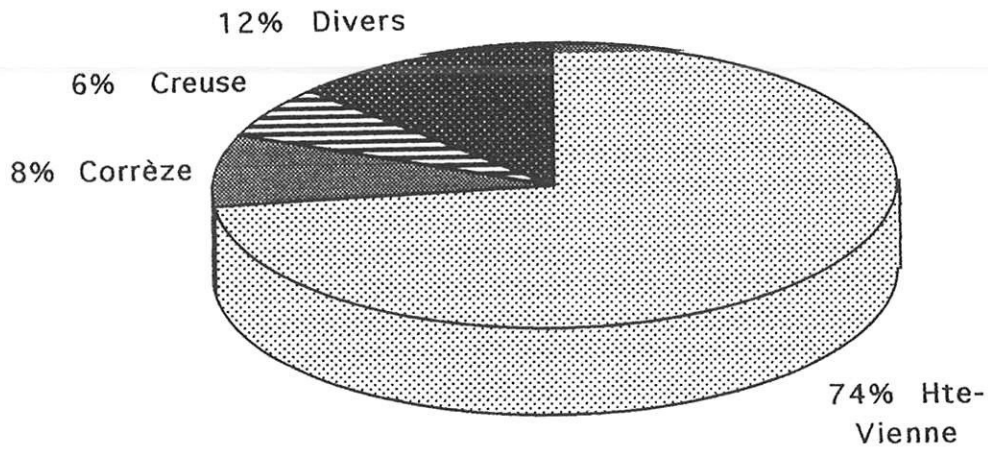


Schéma 21 : recrutement par départements des carcinomes cutanés de l'extrémité céphalique

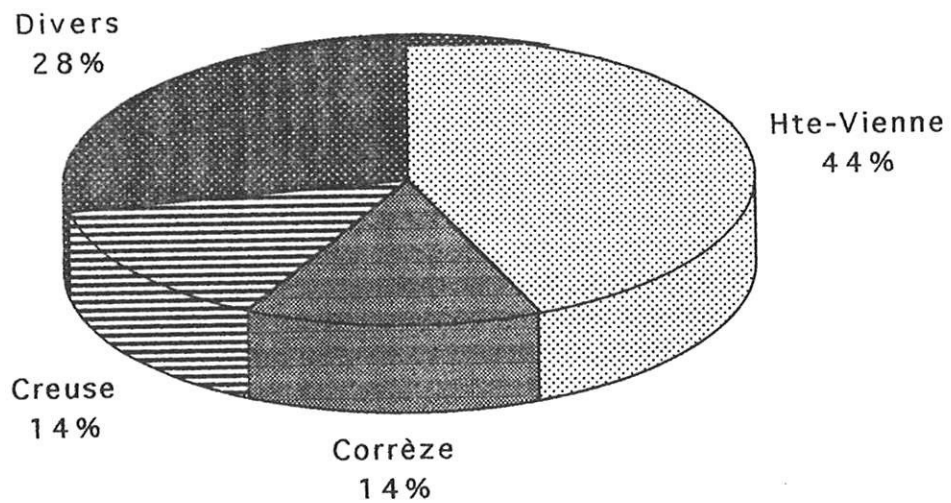


Schéma 22 : recrutement par départements des carcinomes des lèvres

Parmi les divers, on trouve des patients originaires des départements limitrophes: Charentes, Dordogne, Indre.

3.2.4. Professions des patients

Sur les 51 cas de carcinomes des lèvres, après consultation des dossiers médicaux et dépouillement des réponses, la profession de 4 d'entre eux est demeurée inconnue.

Les patients porteurs de **cancers des lèvres** dans la population étudiée sont pour **70% d'entre eux des agriculteurs** (33/47). 88% sont des hommes. Les épouses d'agriculteurs ont été incorporées dans la population des agriculteurs conformément à la définition de la population agricole active donnée par l'INSEE.

Parmi les 30% de non agriculteurs, 93% sont des hommes. On trouve dans la population des non agriculteurs des métiers très variés. A titre d'exemple : un médecin en retraite, un boulanger, des instituteurs.... Les femmes non agricultrices sont essentiellement des mères au foyer.

Le niveau scolaire est celui du certificat d'étude, avec un âge moyen de scolarisation de 13-14 ans.

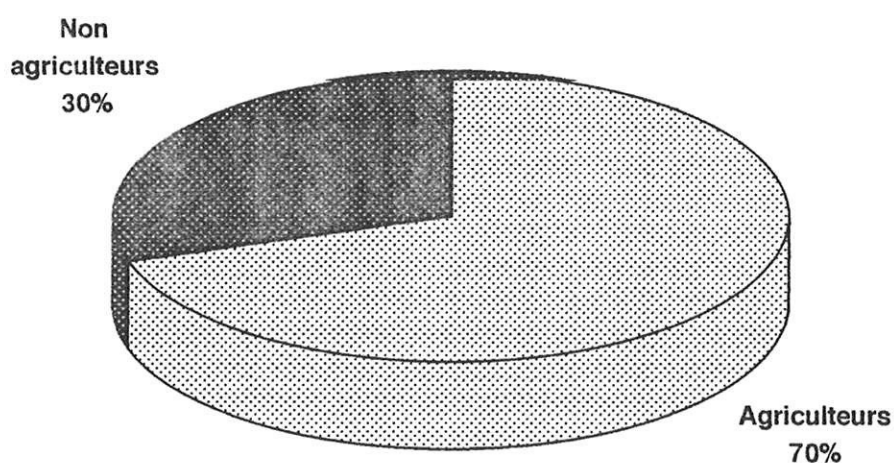


Schéma 23 : % des agriculteurs et non agriculteurs parmi les sujets (hommes-femmes) porteurs de carcinomes des lèvres.

Si l'on veut évaluer la proportion d'agriculteurs dans cette population par rapport à la population générale, on ne peut pas la comparer au pourcentage d'agriculteurs actuel. Nous avons donc recherché dans des recensements de l'INSEE très anciens quelle a été l'évolution des agriculteurs en Limousin. Compte tenu de

l'étalement des âges, les agriculteurs de notre étude étaient actifs entre 1930 et 1970. Cette évolution est retracée dans le tableau qui suit :

	Population active totale	Agriculteurs actifs	% d'agriculteurs	p
1911	302 000	185 000	61	0,06
1921	280 000	179 900	64	0,2
1926	275 400	166 800	60,5	0,04
1931	258 000	155 900	60,4	0,04
1936	256 700	147 400	57,4	<0,05
1946	261 100	141 900	54,3	<0,01
1955	363 620	186 080	51	<0,01
1962	341 330	137 925	40	<0,01
1968	312 464	103 980	33	<0,01
1975	291 705	65 450	22	<0,01

Tableau 21: évolution de la population agricole active de 1911 à 1975 d'après les données de l'INSEE des recensements de population au cours des différentes années.

Quelle que soit l'année considérée depuis 1926, il existe une **représentation plus importante de la population agricole parmi les sujets porteurs de cancers des lèvres**. Il semblerait donc que les agriculteurs fassent proportionnellement plus de cancers des lèvres que la population générale.

Concernant les cancers cutanés de l'extrémité céphalique, 40% seulement sont des agriculteurs. Parmi eux 49% sont des hommes.

Le niveau scolaire est identique

Si l'on se réfère au tableau des recensements précédemment cité on ne note pas de représentation plus importante aussi nette des agriculteurs au sein de la population porteuse de cancers cutanés.

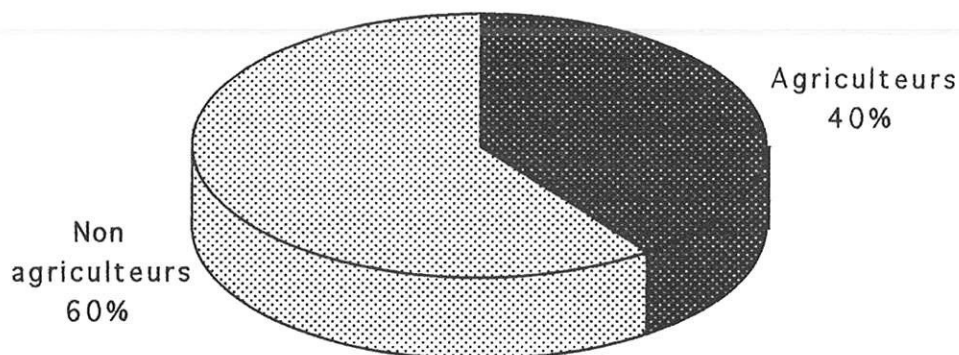


Schéma 24 : % des agriculteurs et des non agriculteurs (hommes et femmes confondus) chez les sujets porteurs de carcinomes des lèvres.

3.2.5. Histologie

Les cancers cutanés de l'extrémité céphalique se répartissent pour **64,5% en carcinomes basocellulaires** et **35,5% en carcinomes spinocellulaires**.

3.2.6. Topographie

Concernant les cancers des lèvres, la localisation à la lèvre inférieure avec 88% des cas représente le siège le plus commun. On trouve 3 cas (soit 6%) de localisation à la lèvre supérieure chez des femmes essentiellement et 1 cas (soit 2%) au niveau de la commissure.

Pour les cancers cutanés de l'extrémité céphalique les localisations principales sont celles placées au dessus d'une ligne allant de la commissure labiale au tragus. Dans ce territoire on trouve par ordre de fréquence : les joues (22%), le nez (18%), les tempes (15,4%), le front (11%) et l'oreille (9,5%). Le siège le plus rare est le menton avec 0,8% des cas.

	Carcinomes basocellulaires	carcinomes spinocellulaires
Nez	32 (19,5%)	14 (15,6%)
Joues	32 (19,5%)	24 (26,7%)
Front	22 (13,4%)	6 (6,7%)
Région orbitaire	14 (8,5%)	0
Oreilles	10 (6,1%)	14 (15,6%)
Menton	2 (1,22%)	0
Tempes	25 (15,2%)	14 (15,6%)
Région buccale	12 (7,2%)	
Lèvre supérieure		0
Lèvre inférieure		5 (5,6%)
Cou	10 (6,1%)	7 (7,8%)
Nuque	1 (0,6%)	3 (3,3%)
Cuir chevelu	4 (2,43%)	3 (3,3%)

Tableau 22 : répartition topographique des cancers de l'extrémité céphalique en fonction de l'histologie.

	Hommes	Femmes
Nez	19 (16,24%)	27 (19,71%)
Joues	27 (23,08%)	29 (21,17%)
Front	13 (11,11%)	15 (10,95%)
Région orbitaire	5 (4,27%)	9 (6,57%)
Oreilles	22 (18,8%)	2 (1,46%)
Menton	0	2 (1,46%)
Tempes	15 (12,82%)	24 (17,52%)
Lèvre supérieure	0	3 (2,19%)
Lèvre inférieure	5 (4,27%)	9 (6,57%)
Cou	5 (4,27%)	12 (8,76%)
Nuque	2 (1,71%)	2 (1,46%)
Cuir chevelu	4 (3,42%)	3 (2,19%)
Total	117 (100%)	137 (100%)

Tableau 23 : répartition topographique des carcinomes de l'extrémité céphalique, tous types histologiques confondus, en fonction du sexe (p < 1%)

Les hommes font de façon prépondérante des carcinomes cutanés au niveau des oreilles.

3.2.7. Le tabagisme au sein de la population atteinte de carcinomes des lèvres

58% de la population fume ou a fumé.

Les agriculteurs sont fumeurs ou ont fumé pour 60 % d'entre eux.

Ces chiffres ne contribuent qu'à donner une idée approximative du tabagisme des sujets porteurs de cancers des lèvres, car ils regroupent les tabagiques actuels et anciens ; de plus ces patients étaient pour la plupart surtout fumeurs pendant leur période de travail actif soit entre 1930 et 1970 environ. Pour avoir un élément de comparaison par rapport aux chiffres de la population générale, il faudrait disposer des chiffres sur le tabagisme global et par catégories socio-professionnelles des années 1930 à 1970. Malgré des recherches, de tels chiffres sont restés introuvables. Ceci résulte probablement du caractère récent des organismes de santé publique (création aux alentours de 1970). Une enquête sur les habitudes de vie depuis 1975 montre un tabagisme assez stable, environ de 40% parmi la population générale, les deux sexes confondus. Dans une enquête de l'INSEE sur la consommation de tabac par catégories socio-professionnelles de 1986-87, on relève 24% d'agriculteurs actifs fumeurs (INSEE 1988) (Tableau 9).

3.2.7.1. Influence du tabagisme sur l'âge de prise en charge thérapeutique des carcinomes des lèvres

On ne met pas en évidence de différence significative quant à l'âge de prise en charge des carcinomes des lèvres chez les fumeurs et les non fumeurs.

La moyenne d'âge est 70 ans chez les fumeurs, de 73 ans chez les non fumeurs.

3.2.7.2. Consommation tabagique

Les sujets fumeurs ont en moyenne fumé pendant 40 ans de leur vie, avec une consommation tabagique moyenne de 20 à 30 paquets années. Il s'agit essentiellement de cigarettes sans filtres ou roulées.

44% d'entre eux laissaient se consumer leur cigarette au coin de la lèvre. Ces sujets n'ont pas fait de cancers de la lèvre plus précocement que les autres (76 ans contre 70 ans pour ceux qui ne gardaient pas leur cigarette à la bouche; $p = 0,3$).

3.2.8. Le phototype

Au travers des caractéristiques des deux populations étudiées le sujet atteint d'un cancer cutané est un sujet

- au teint clair (85% des sujets porteurs d'un cancer de l'extrémité céphalique, 72% des sujets porteurs d'un cancer des lèvres),
- aux yeux clairs,
- aux cheveux châtain.

Aussi bien parmi les sujets porteurs de cancers des lèvres que de cancers cutanés, environ 70% ont un phototype évalué à III ou IV selon les critères retenus pour le calcul qui tiennent compte du type de peau (blanc, clair, mat) et de l'ensoleillement (moyen : < 50 jours/ an; intense : 50 à 100 j / an; extrême : > 100 j/ an).

L'évaluation du phototype s'appuie sur deux critères subjectifs puisque laissés à l'appréciation du sujet. Pour cette raison, dans ce qui suit, nous n'avons considéré que la carnation et non le phototype. La classification de la carnation a par ailleurs été simplifiée en clairs (blancs+clairs) et mats car la différence blanc ou clair a été faite difficilement par les individus.

3.2.8.1. Influence du phototype sur l'âge de prise en charge thérapeutique

Chez les sujets porteurs de carcinomes des lèvres, les peaux "claires" ont un âge de prise en charge de 71 ans contre 65 ans pour les peaux mates. Cette différence n'est pas significative ($p=0,5$).

Pour les cancers cutanés de l'extrémité céphalique, tous types histologiques confondus, l'âge moyen de prise en charge n'est pas influencé par la carnation :

- âge moyen de prise en charge des sujets à peau claire : 72 ans,
- âge moyen de prise en charge des sujets à peau mate : 73 ans.

Il n'y a pas plus de différence en considérant les carcinomes spinocellulaires isolément :

- âge moyen de prise en charge chez les sujets à peau claire : 81 ans,
- âge moyen de prise en charge chez les sujets à peau mate : 82 ans.

3.2.8.2. Influence du phototype sur le type histologique.

Les carcinomes cutanés surviennent préférentiellement chez les sujets qui ont le teint clair, mais ces derniers ne font pas de façon significativement plus de spinocellulaires que les autres.

Au sein de cette population les agriculteurs de notre étude n'ont pas une peau plus claire que les non agriculteurs.

	Basocellulaires	Spinocellulaires
Clairs	64	26
Mats	11	6

Tableau 24 :répartition des cas de carcinomes de l'extrémité céphalique en fonction de la carnation (p = 0,6).

3.2.8.3. Influence de la couleur des yeux sur l'histologie

Il n'a pas été mis en évidence de relation significative entre la couleur claire des yeux et le type histologique baso ou spinocellulaire (p=0,3).

3.2.9.Exposition aux ultraviolets

Les sujets atteints de carcinomes des lèvres ont été pour 60% exposés à un ensoleillement intense ou extrême, c'est à dire plus de 100 jours par an. Par contre les sujets porteurs de carcinomes cutanés de l'extrémité céphalique n'ont été exposés à un ensoleillement intense ou extrême que dans 50% des cas.

Compte tenu de la représentation plus importante des agriculteurs au sein de la population porteuse de carcinomes des lèvres, ces chiffres ne sont pas surprenants.

Il semble enfin intéressant de constater que les patients atteints de carcinomes spinocellulaires ont été exposés à un ensoleillement extrême, alors que les sujets moyennement exposés ont fait indistinctement des carcinomes baso ou spinocellulaires.

Ensoleillement	Basocellulaires	Spinocellulaires
Moyen	53%	40%
Intense	23%	13%
Extrême	24%	47%

Tableau 25 : intensité de l'ensoleillement en fonction de l'histologie des cancers cutanés de l'extrémité céphalique en % (p = 0,05).

3.3. CARACTÉRISTIQUE DE LA POPULATION AGRICOLE

3.3.1. Taille des exploitations et type de cultures

Lorsque l'on compare les populations agricoles des deux études, plusieurs remarques s'imposent:

- Il s'agit de petites exploitations; en effet la plupart ont une surface cultivée comprise entre 5 et 12 hectares occupée principalement par des céréales. Initialement il s'agissait surtout de blé, orge, sarrasin, avoine. Depuis quelques années le maïs s'est développé. Les prairies, prévalentes au sein des exploitations ne sont pas prises en compte car non traitées le plus souvent.

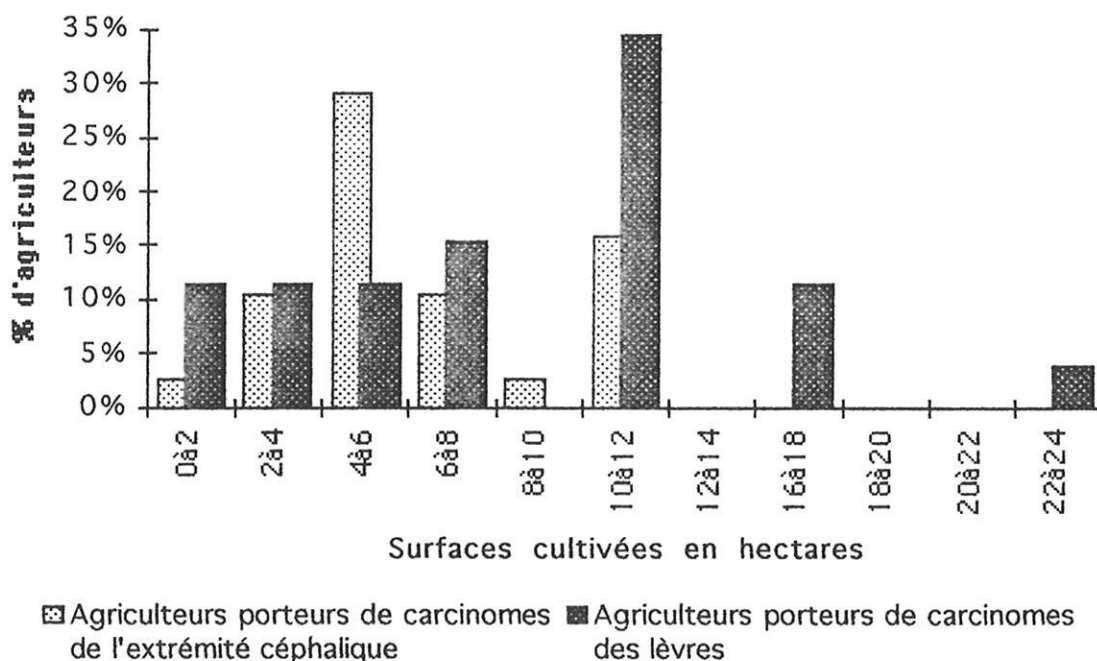


Schéma 25 : aires des surfaces cultivées pour les deux populations étudiées.

- La culture céréalière sert d'appoint à une activité d'élevage prépondérante. Pratiquement **90 voire 95% des agriculteurs concernés dans les deux études sont éleveurs bovins**. Souvent y sont associés mais en proportion moins importante un élevage ovin et porcin.

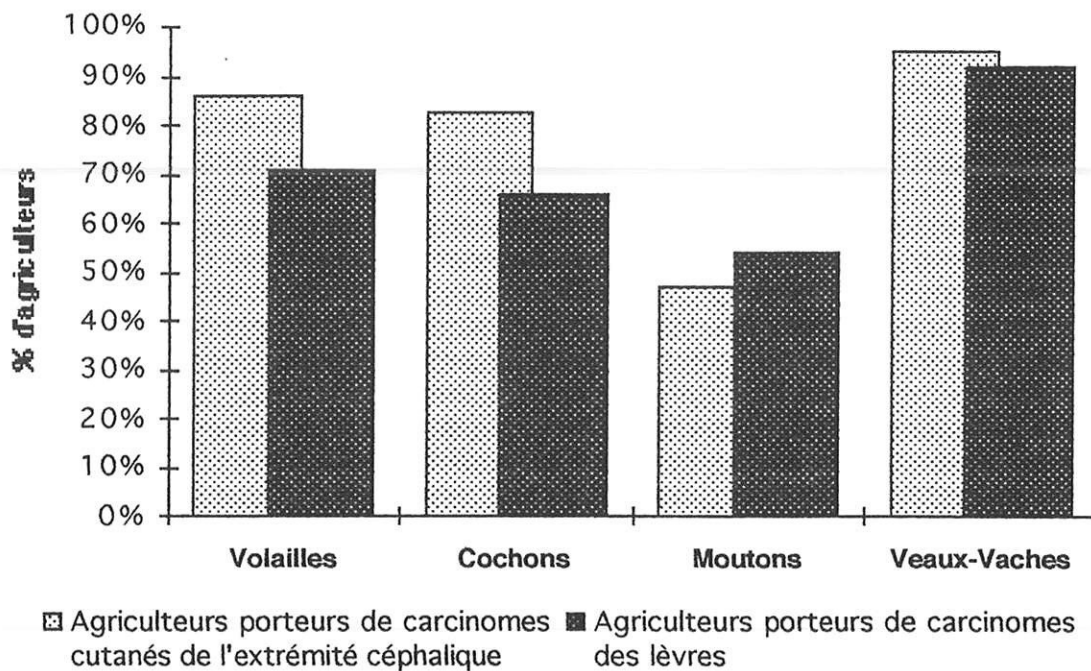


Schéma 26 : types d'élevage pratiqué et pourcentage d'agriculteurs les pratiquant.

- Aucun n'a pratiqué de cultures sous serres.
- L'activité fruitière, souvent à destination familiale, est pratiquée par de nombreux agriculteurs, mais l'espace consacré à cette culture est faible (< 1Ha dans 80% des cas).
- Il est par contre souvent signalé une culture de pommes de terre, mais sur des surfaces modérées (<1Ha), à destination familiale.

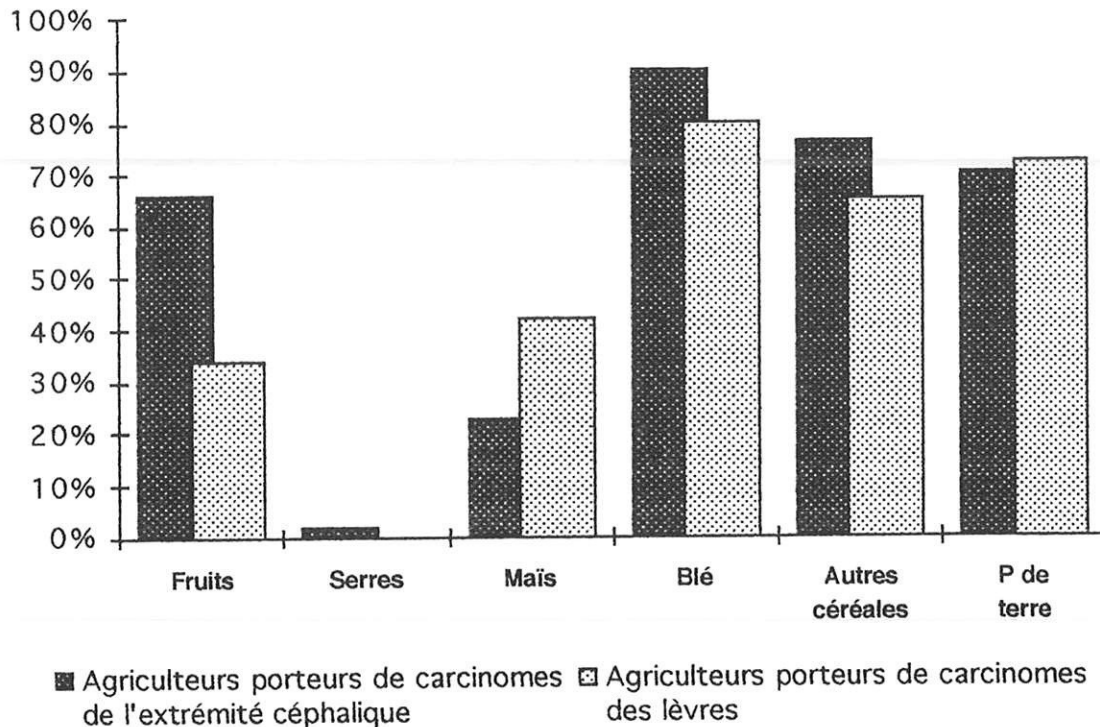


Schéma 27 : types de cultures pratiquées et pourcentage d'agriculteurs les pratiquant.

3.3.2. Matériel utilisé

Compte tenu de la petite taille des exploitations, de leur morcellement pour les différentes cultures et de l'époque à laquelle ces patients exerçaient leur activité (1930-1940 jusqu'en 1970 environ), les traitements phytosanitaires étaient essentiellement réalisés à l'aide de pulvérisateurs individuels à dos d'homme (85% des cas).

45% d'entre eux seulement possèdent un tracteur, le plus souvent sans cabine et à jet porté. Ces chiffres relatent selon toute vraisemblance des habitudes de travail relativement récentes, témoignant de l'évolution des exploitations au gré des générations plus jeunes.

3.3.3. Délais d'attente pour consulter

<u>Carcinomes cutanés</u>			
	Non agriculteurs	Agriculteurs	Population globale
< 1 an	45%	46%	46%
1 à 5 ans	47%	35%	42%
5 à 10 ans	6%	14%	9%
> 10 ans	2%	5%	3%
<u>Carcinomes des lèvres</u>			
	Non agriculteurs	Agriculteurs	Population globale
< 1 an	30%	46%	41,5%
1 à 5 ans	60%	35%	41,5%
5 à 10 ans	10%	15%	14%
>10 ans	0%	4%	3%

46% des patients atteints de cancers cutanés de l'extrémité céphalique ont consulté rapidement dans les mois qui ont suivi l'apparition de la lésion. 41,5% pour les sujets atteints de cancers des lèvres. 3% environ ont attendu plus de 10 ans pour consulter dans les deux catégories.

En analysant ces résultats par catégories professionnelles, on observe des délais de consultation très proches aussi bien pour les agriculteurs que pour les non agriculteurs : en moyenne 45% dans les mois qui ont suivi l'apparition des lésions. **Pour les délais très prolongés, il s'agit souvent d'agriculteurs :**

- Pour les carcinomes cutanés : **5% ont attendu entre 5 et 10 ans; 14% plus de 10 ans** (contre respectivement 2 et 6% pour les non agriculteurs).

- Pour les cancers des lèvres : **15% ont attendu entre 5 et 10 ans et 4% plus de 10 ans** (contre respectivement 10 et 0% pour les non agriculteurs).

Il faut sans doute voir dans ces chiffres le reflet d'une éducation où les agriculteurs se soucient peu de leur personne, et reculent l'échéance de la consultation tant que la lésion n'a pas acquis des proportions considérables.

Considérant le nombre de réponses qui ont été faites, les agriculteurs ne font pas une forme histologique de façon plus importante qu'une autre (Cf tableau).

	Carcinomes basocellulaires.	Carcinomes spinocellulaires.
Agriculteurs	28	15
Non agriculteurs	47	17

Tableau 26 : répartition par nombre de cas en fonction du métier ($p > 0,05$)

3.3.4. Topographie

Lorsque l'on compare les sièges des **carcinomes spinocellulaires** en fonction du métier, on note que **les agriculteurs font significativement plus de lésion au niveau du nez** ($p=0,04$). Les lèvres semblent aussi prépondérantes d'après le tableau ci-dessous chez les agriculteurs. En fait il est impossible de tirer des conclusions dans la mesure où sur 5 cancers des lèvres, seulement 1 patient a répondu à la profession exercée.

	Nez	Joues	Front	Oreilles	Tempes	Lèvre <	Cou	Nuque
agriculteurs	13,3%	20%	0	20%	13,3%	6,7%	26,7%	0
Non agriculteurs	5,8%	47%	11,7%	17,6%	11,7%	0	0	5,8%

Tableau 27 : topographie des carcinomes spinocellulaires de l'extrémité céphalique en fonction du métier ($p = 0,04$).

3.3.5. Habitudes tabagiques parmi les sujets porteurs de carcinomes des lèvres.

Par rapport aux statistiques citées en 1986-87 par l'INSEE, avec 60% de fumeurs,, les agriculteurs paraissent plus fumeurs que la population générale et même

que la moyenne des agriculteurs. Cependant les chiffres statistiques cités concernent des périodes différentes, donc peu comparables à cause de l'évolution probable des habitudes tabagiques. Par ailleurs le questionnaire regroupe en fumeurs les sujets fumant toujours mais aussi ayant fumé beaucoup et diminué, ou fumé et arrêté... .

Par contre, au sein de notre population, on peut dire que les agriculteurs ne sont pas proportionnellement plus fumeurs que les non agriculteurs.

	Agriculteurs	Non agriculteurs
Tabagiques	14	4
Non tabagiques	9	4

Tableau 28 : répartition par nombre de cas au sein de la population porteuse de cancers des lèvres (p = 0,6)

3.3.6. Exposition aux ultraviolets-protection

Les sujets atteints de carcinomes des lèvres ont été pour 60% exposés à un ensoleillement intense ou extrême, c'est à dire plus de 100 jours par an. Par contre les sujets porteurs de carcinomes cutanés de l'extrémité céphalique n'ont été exposés à un ensoleillement intense ou extrême que dans 50% des cas.

Il n'est pas très étonnant de constater que les agriculteurs ont été exposés durant leur activité professionnelle à un ensoleillement très nettement supérieur aux non agriculteurs :

Ensoleillement	Agriculteurs	Non agriculteurs
Moyen	8%	75%
Intense	22%	12,5%
Extrême	70%	12,5%

Tableau 29 : ensoleillement en fonction de l'activité professionnelle en % des sujets porteurs de cancers des lèvres (p < 1%).

Ensoleillement :	Agriculteurs	Non agriculteurs
Moyen	5%	80%
Intense	30%	12%
Extrême	65%	8%

Tableau 30 : ensoleillement en fonction de l'activité professionnelle en % des sujets porteurs de cancers cutanés de l'extrémité céphalique (p <1 %).

Même si l'on distingue les basocellulaires et les spinocellulaires parmi les cancers de l'extrémité céphalique, les agriculteurs restent significativement plus exposés au soleil (p<1%).

Il est enfin intéressant de constater que **les patients atteints de carcinomes spinocellulaires ont été exposés à un ensoleillement extrême**, alors que les sujets moyennement exposés ont fait indistinctement des carcinomes baso ou spinocellulaires.

Ensoleillement	Basocellulaires	Spinocellulaires
Moyen	53%	40%
Intense	23%	13%
Extrême	24%	47%

Tableau 31 : intensité de l'ensoleillement en fonction de l'histologie des cancers cutanés de l'extrémité céphalique en % (p = 0,05).

3.3.6.1. Protection solaire

Dans les deux populations, aussi bien parmi les agriculteurs que les non agriculteurs, la protection contre le soleil de la tête est bien observée. De façon générale on trouve :

- 75 % des sujets porteurs de carcinomes cutanés portaient ou portent un chapeau,
- 92% pour les sujets porteurs de carcinomes des lèvres.

L'attitude par rapport au soleil des agriculteurs dans les deux populations est récapitulée dans les tableaux suivants.

	Agriculteurs	Non agriculteurs
Pas de port de chapeau	14%	34%
Port d'un chapeau, d'une casquette....	86%	65%

Tableau 32 : protection solaire en fonction de la profession chez les sujets porteurs de carcinomes de l'extrémité céphalique (p = 0,08).

	Agriculteurs	Non agriculteurs
Pas de port de chapeau	4%	12%
Port de chapeau, casquette...	22%	88%

Tableau 33 : protection solaire du chef en fonction de la profession chez les sujets porteurs de carcinomes des lèvres (p = 0,3).

Les crèmes de protection solaire sont de façon uniforme non utilisés (95% des sujets). La seule personne ayant affirmé appliquer une crème protectrice est une femme atteinte d'un carcinome cutané, non agricultrice.

Par contre dans les deux populations il n'y a pas eu d'aggravation de l'exposition solaire par une exposition de loisir à la mer ou à la montagne. En effet 89% des sujets porteurs de cancers des lèvres ne prennent pas de vacances et ne s'exposent pas. C'est aussi le cas de 75% des sujets porteurs de cancers de l'extrémité céphalique.

Ces taux ne sont pas surprenants dans la mesure où ce questionnaire s'adressait à des sujets âgés et pour une partie agriculteurs. A l'époque de leur activité professionnelle les vacances n'étaient pas entrées dans les meurs et pour les agriculteurs, il est classique qu'ils ne prennent pas de congé, les tâches d'été nécessitant leur présence à la ferme.

3.4. MANIPULATION DES PESTICIDES-HYGIÈNE

3.4.1. Année de début de traitement

Peu de sujets ont répondu à cette question. En moyenne parmi les réponses faites, il a été possible de dégager un début de traitement des cultures vers les années 45-50 (1948 pour la population des cancers cutanés de l'extrémité céphalique; 1943 pour la population des cancers des lèvres).

3.4.2. Les produits utilisés

Cette question ouverte a été un échec car à deux exceptions près, sur la totalité des réponses, les sujets se souvenaient avoir manipulé des pesticides mais avaient oublié les noms. Les deux personnes ayant cité des noms ont cité le DDT, le Lindane, le Sulfate de Cuivre et le Paraquat.

De façon générale, seulement **52% des patients utilisaient des produits de traitement phytosanitaires parmi les patients atteints de carcinomes de l'extrémité céphalique. Parmi les agriculteurs porteurs de carcinomes des lèvres, 60% utilisaient de façon régulière des produits de traitement phytosanitaires.**

Insecticides	45%
Herbicides	50%
Fongicides	18%
Taupicides	2%

Tableau 34 : % d'agriculteurs ayant utilisé un produit de traitement phytosanitaire parmi ceux porteurs de cancers de l'extrémité céphalique.

Les types de traitement utilisés sont essentiellement des insecticides pour les cultures, plus rarement pour le bétail, des herbicides et des fongicides.

Au travers des questions quantifiant l'usage de ces produits on relève :
Sujets porteurs de cancers cutanés de l'extrémité céphalique :

Fréquence d'utilisation	Insecticides pour cultures	Herbicides	Insecticides pour bétail
Aucun	54%	50%	80%
1	23%	25%	14%
2 à 4	23%	25%	6%

Tableau 35 : nombre d'agriculteurs ayant utilisé des produits de traitement phytosanitaires en % sur un effectif de 44 réponses.

Sujets porteurs de carcinomes des lèvres :

Fréquence d'utilisation	Insecticides pour cultures	Herbicides	Insecticides pour le bétail
Aucun	21%	25%	42%
1	37%	25%	16%
2 à 4	21%	21%	16%
> 5	0	3%	0
Pas de réponse	1%	21%	4%

Tableau 36 : nombre d'agriculteurs en % d'un effectif de 23 sujets ayant utilisé des produits de traitement phytosanitaires.

Lorsque l'on compare ces séries de chiffres, il semblerait que les agriculteurs atteints de cancers des lèvres aient manipulé de façon légèrement supérieure des produits de traitement phytosanitaires.

3.4.3. Fréquence des traitements

Le plus souvent, les traitements sont pratiqués deux à quatre fois par an à raison de huit à dix heures chaque fois.

3.4.4. Relations entre la forme histologique et le nombre de produits manipulés.

Nous avons essayé de voir si le type histologique de cancer cutané de l'extrémité céphalique pouvait être mis en relation avec la manipulation de tel ou tel produit :

- il semblerait que les sujets ayant manipulé de 2 à 4 insecticides pour cultures aient fait plus de carcinomes spinocellulaires que ceux en ayant manipulé moins (Cf tableau ci-dessous),

Fréquence d'utilisation	Carcinomes basocellulaires	Carcinomes spinocellulaires
Aucun	79%	21%
1	70%	30%
2 à 4	30%	70%

Tableau 37 : type histologique de cancer de l'extrémité céphalique en fonction de la fréquence d'utilisation des insecticides pour cultures en % (p = 0,02).

- La relation entre la manipulation d'herbicides et le type histologique montre :

Fréquence d'utilisation	Carcinomes basocellulaires	Carcinomes spinocellulaires
Aucun	77%	23%
1	81%	19%
2 à 4	27%	73%

Tableau 38 : type histologique des cancers cutanés de l'extrémité céphalique en fonction de la fréquence d'utilisation des herbicides en % (p < 1%).

Il semblerait là aussi que la manipulation de 2 à 4 herbicides favorisent la survenue de carcinomes spinocellulaires plutôt que de basocellulaires.

- il n'y a pas de relation significative entre la manipulation d'insecticides pour le bétail et le type histologique (p=0,3).
- De façon générale, le fait de manipuler des insecticides semble favoriser la survenue à long terme de carcinomes spinocellulaires :

	Carcinomes basocellulaires	Carcinomes spinocellulaires
Insecticides +	33%	67%
Insecticides -	67%	33%

Tableau 39 : type histologique de cancer de l'extrémité céphalique en fonction de la manipulation ou non d'insecticides en % d'agriculteurs utilisateurs (p=0,04).

On peut ainsi suspecter que la manipulation de produits de traitements phytosanitaires joue probablement un rôle dans l'apparition de carcinomes spinocellulaires, mais il existe vraisemblablement un seuil à atteindre quant au nombre de produits manipulés.

- Il n'y a pas dans notre série de relation intéressante entre la fréquence ou la durée des traitements et le type histologique. Cependant, seulement 23 sujets sur 44 ont répondu à cette question. Il est difficile de tirer des conclusions d'un si petit effectif.

- On ne met pas non plus en évidence de relation significative entre le type d'activité agricole et le type histologique de cancers cutanés :

Relation histologie/activité d'élevage : p=0,3

Relation histologie/culture du blé : p=0,5

Relation histologie/culture du maïs : p=0,7

3.4.5. Influence de la manipulation de produits de traitements phytosanitaires sur l'âge de prise en charge thérapeutique

La manipulation de produits phytosanitaires ne semble pas influencer l'âge de prise en charge des carcinomes des lèvres ou des carcinomes cutanés de l'extrémité céphalique. Parmi les agriculteurs atteints de carcinome des lèvres, ceux ayant manipulé des produits phytosanitaires ont un âge de prise en charge de 71 ans. Ceux n'en ayant jamais manipulé ont consulté à l'âge de 70 ans. Pour les carcinomes cutanés de l'extrémité céphalique ces âges sont respectivement 72 et 73 ans.

3.4.6. Notions d'hygiène lors de la manipulation des produits phytosanitaires

Les mesures d'hygiène élémentaires ne sont pas observées. Aussi bien parmi les agriculteurs porteurs de cancers des lèvres que parmi la population porteuse de cancers cutanés de l'extrémité céphalique qui étaient actifs entre 1930 et 1970 on note :

- ils ne disposent pas de local de stockage des pesticides pour 70% d'entre eux,

- lors de la préparation des produits de traitement, ils n'utilisent ni masque ni gants dans 82% des cas en moyenne,

- lors des traitements des cultures, 42% utilisent des vêtements réservés voire une combinaison mais dans moins de 10% des cas. Ces vêtements sont changés lorsque les traitements sont terminés dans 43% des cas en moyenne,

- 45% reconnaissent que leurs vêtements sont imprégnés de produit en fin de traitement mais ils les remettent quand même le lendemain si la série de traitement n'est pas terminée ,

- de façon générale, ils ne prennent pas de douche en fin de traitement (70% des cas), par contre ils se lavent tous les mains sans exception,

- 88% des agriculteurs qui manipulent des pesticides disent s'essuyer le visage le plus souvent (80%) avec un mouchoir même lorsqu'ils traitent. Cependant en matière d'âge de prise en charge, on ne trouve pas de différence significative entre ceux qui s'essuient (73 ans) et ceux qui ne s'essuient pas (79 ans ; $p=0,4$).

- personne ne mange pendant les traitements, 84% avouent boire pendant les traitements et 35% des agriculteurs porteurs de cancers des lèvres fumaient pendant les traitements contre 0% pour les individus atteints de carcinomes de l'extrémité céphalique.

Chapitre IV

DISCUSSION

1.COMMENTAIRES

Les carcinomes cutanés recouvrent deux grandes formes histologiques : les carcinomes basocellulaires, les plus fréquents, les moins agressifs sur le plan du risque métastatique, et les carcinomes spinocellulaires qui métastasent assez rapidement.

Les localisations à la lèvre inférieure en particulier, constituent une forme topographique qui n'est pas rare dans les types spinocellulaires de l'extrémité céphalique, puisqu'elles comptent pour 20 à 50% des localisations selon les auteurs.

Classiquement, certains facteurs sont reconnus responsables de cancers cutanés. Ce sont : les ultraviolets, le tabac, les séquelles de brûlures, certains traumatismes physiques répétés, mais aussi des substances chimiques, comme l'arsenic (donnant lieu à réparation pour maladie professionnelle), ou d'autres substances chimiques expérimentées chez l'animal. Ces divers agents sont les initiateurs d'un processus cancéreux, mais la peau intervient activement pour compléter cette action.

En effet, la peau a été considérée pendant longtemps comme une barrière de protection imperméable. Elle a tendance à être perçue actuellement comme un organe à part entière, dotée de capacités métaboliques proches de celles du foie.

Les systèmes enzymatiques cutanés, notamment les Cytochromes P450 oxydases, seraient impliquées dans l'observation de phénomènes toxiques et cancérogènes locaux ou systémiques après application topique de certaines substances. Ils permettent effectivement selon les topiques appliqués la formation d'intermédiaires métaboliques du type composés époxy ou radicaux libres capables d'altérer les membranes cellulaires et capables de créer des lésions mutagènes sur l'ADN et l'ARN.

Ces intermédiaires de synthèse issus d'un seul produit ou de plusieurs exercent une action inhibitrice sur des gènes supresseurs de la croissance cellulaire et stimulent certains proto-oncogènes contrôlant multiplication, différenciation et croissance cellulaire. Ils s'intègrent ainsi dans la théorie séquentielle de la cancérogenèse cutanée comportant trois phases : initiation (mutation ponctuelle sur le génome conférant un potentiel tumoral à une lignée cellulaire), promotion (expression de ce potentiel tumoral. Le plus souvent état précancéreux), et progression (phase d'envahissement).

D'autres hypothèses, outre cette hypothèse génique, ont été émises pour expliquer l'effet cancérogène des substances chimiques : hypothèse non mutationnelle, hypothèse épigénétique (action sur la communication inter cellulaire, sur les "hormones" de croissance cutanées, sur la mitogenèse...), hypothèse virale.

Ce qu'il faut retenir, est que l'hypothèse mutationnelle est sans doute le facteur prépondérant, mais aussi qu'il est souvent nécessaire qu'il y ait action complémentaire de plusieurs agents chimiques ou physiques (un seul facteur étant rarement à la fois initiateur et promoteur), agissant selon l'une ou l'autre des hypothèses.

Cette exposition multiple correspond tout à fait au cas des agriculteurs. De par leur profession, ils sont exposés à des agents divers tels que pesticides, huiles diverses d'entretien des machines, virus animaux, ultraviolets...

Cette population est statistiquement plus touchée par les carcinomes cutanés et des lèvres notamment que la plupart des autres catégories professionnelles exposant aux travaux de plein air (Cf. étude d'Haguenoer en 1990 (Haguenoer, JM, Cordier, S *et al.* 1990): 6,9% sont des agriculteurs, 4,9% des pêcheurs, 3,5% des forestiers et 4,5% des travailleurs des travaux publics).

Concernant ces cancers quelques données sont à retenir :

- ce sont plutôt des cancers à latence longue, dont la fréquence et l'incidence augmentent nettement après 75 ans. En ce qui concerne les cancers des lèvres l'âge de survenue est plus précoce, généralement avant 60 ans.
- ce sont des cancers à prédominance masculine discrète (60% d'hommes).
- le siège électif est la tête : environ 55% des localisations cutanées avec prédominance des localisations au visage (ailes du nez) et aux oreilles;
- aucune corrélation franche n'a été établie avec une activité agricole plutôt qu'une autre bien qu'il semble exister une petite prépondérance parmi les cultivateurs de céréales.
- concernant les facteurs étiologiques de ces cancers, les ultraviolets jouent un rôle indéniable. Cette action était reconnue depuis longtemps, mais de plus en plus se précisent les mécanismes par lesquels les UV exercent leur action cancérogène :

- Lésions directes par les UV-A et C sur le DNA ,
- génération de radicaux libres et inhibition des systèmes antioxydants physiologiques,
- diminution des capacités immunitaires des cellules de Langerhans,
- action sur le gène H-ras impliqué dans le contrôle de la prolifération cellulaire et qui se trouve amplifié,
- action sur la Protéine Kinase C (PKC) des UV-A en particulier, qui exerceraient ainsi leur action promotrice en activant la PKC.

Par ailleurs, le tabac incriminé depuis longtemps comme cancérigène pulmonaire et vésical est responsable de cancers des lèvres classiquement par brûlures locales, mais il semble aussi pouvoir induire des carcinomes cutanés par certains composés cancérigènes de la phase particulaire de la fumée dégagée lors de la combustion (N4-Nitrosamines, hydrocarbures polycycliques aromatiques, traces d'arsenic.).

Statistiquement les agriculteurs seraient moins tabagiques que la plupart de la population (corrélé à une incidence moindre des cancers pulmonaires et vésicaux dans cette population), et l'on peut considérer l'exposition solaire et donc l'action cancérigène des UV comme équivalente pour toutes les professions de plein air. Le fait que les agriculteurs développent plus de carcinomes cutanés amène à envisager un rôle complémentaire et aggravant des produits de traitement phytosanitaires manipulés. Plusieurs ont été étudiés *in vitro* et possèdent la capacité de par leur structure ou de par la formation de composés intermédiaires, d'agir comme initiateurs mutagènes ou promoteurs dans la stratégie séquentielle des cancers cutanés.

Il semble acquis d'accepter que la cancérogenèse cutanée chez les agriculteurs relève de mécanismes multifactoriels dans lesquels les produits de traitement phytosanitaires ne sont pas exclus.

Seule une enquête épidémiologique analytique autoriserait des conclusions en matière de facteurs de risque.

Par conséquent nous nous sommes limités à une enquête descriptive, sur 315 patients, qui ne permet pas d'établir de relations de cause à effet ni de dégager de facteurs de risque quant à la survenue de carcinomes baso ou spinocellulaires; cependant elle aura permis de caractériser la population porteuse de tels carcinomes en Limousin et de dégager quelques traits intéressants :

- les sujets porteurs sont âgés de 70-75 ans en moyenne,

- il existe une représentation plus importante d'agriculteurs parmi les patients atteints de cancer des lèvres qui est moins nette pour les carcinomes baso ou spinocellulaires de l'extrémité céphalique,

- en matière de cancers des lèvres le tabagisme est supérieur parmi les sujets atteints par rapport à la population générale, sans que les agriculteurs soient proportionnellement plus fumeurs,

- le fait de conserver sa cigarette au coin de la lèvre (habitude tabagique de 45% des fumeurs porteurs de cancer des lèvres), n'influence pas l'âge de prise en charge de ces cancers,

- le teint clair est le phototype prédominant des sujets porteurs de carcinomes cutanés,

- l'ensoleillement très intense (> 100Jours/ an) semble favoriser l'apparition de carcinomes spinocellulaires de l'extrémité céphalique,

- la manipulation d'au moins 2 à 4 insecticides pour cultures ou herbicides semble favoriser l'apparition de carcinomes spinocellulaires.

Cependant cette étude souffre de biais :

- Biais de recrutement. Comme nous l'avons déjà évoqué, il est loin d'être exhaustif puisque uniquement hospitalier et ne prenant pas en compte les quelques cas suivis par le service de Dermatologie en matière de carcinomes des lèvres.

- Petit nombre de cas : 31 réponses sur 51 pour les cancers des lèvres, 114 sur 263 pour les carcinomes de l'extrémité céphalique. Ce petit effectif permet difficilement des conclusions significatives.

- Biais de confusion : sujets pour la plupart agriculteurs, exposés à un ensoleillement très important, tabagiques et manipulant des produits phytosanitaires. Il est impossible par une enquête seulement descriptive de séparer les rôles potentiels joués par ces différents facteurs.

- Biais liés à la population elle même : notre ambition aurait été de dégager l'utilisation de quelques produits identiques au sein des agriculteurs porteurs de carcinomes baso ou spinocellulaires de l'extrémité céphalique ou de spinocellulaires des lèvres. Cela n'a pas été possible pour plusieurs raisons : cette question avait été laissée ouverte volontairement car d'après certaines études (Blondel, JM 1990; Blair, A et Zahm, SH 1993), les agriculteurs se souvenaient bien des produits manipulés en raison de l'incidence de leur usage sur la qualité des cultures et des récoltes, mais, les agriculteurs de notre étude sont âgés. L'agriculture qu'ils pratiquaient étaient peu intensive et les exploitations de petite taille. De plus ils ont vu naître l'ère des produits phytosanitaires mais tous ne les ont pas utilisés. Cette ère débute en effet en 1930 avec les thiocyanates d'alkyle (insecticides), l'anilide salicylique (fongicide 1931), les dithiocarbamates (fongicides 1934), le DDT (insecticide organochloré 1939;

commercialisé en 1943), le malathion (insecticide organophosphoré 1950), le 2,4D (herbicide 1943), le captane (fongicide 1951). Le développement de ces produits a été ensuite très rapide permettant d'améliorer les rendements et la qualité des produits cultivés. Certains ont disparu du marché (DDT) d'autres les ont remplacé. Le nombre de noms commerciaux est vite devenu très important. Dans notre étude ceux qui utilisaient ces traitements ont en moyenne commencé entre 1940 et 1945, mais du fait des défaillances de mémoire il n'a pas été possible de faire préciser des noms. Grâce au travail de thèse récent du Docteur Clément (Bonnin-Clément, MB 1994), tous les produits de traitement phytosanitaires en fonction des cultures pratiquées ont été recensés en Limousin. Il faudrait à l'aide de ce récapitulatif et dans une étude ultérieure, suggérer des noms commerciaux ou moléculaires en fonction des cultures pour essayer de dégager l'usage de tel ou tel produit préférentiellement.

Malgré ces biais, les résultats trouvés laissent suspecter un rôle joué par le tabac en matière de cancer des lèvres et par l'ensoleillement et les pesticides pour les carcinomes de l'extrémité céphalique. Or, au travers des réponses faites, les règles d'hygiène et de prévention ne sont pas observées.

On peut penser que du fait de l'âge des sujets concernés, ils n'ont jamais été sensibilisés à la prévention et aux notions d'hygiène et de risque lors de la manipulation des pesticides; mais en fait, lorsque l'on interroge des agriculteurs plus jeunes, on se rend compte qu'ils connaissent ces mesures mais ne les appliquent pas. Il ne paraît donc pas sans intérêt de les rappeler, surtout dans la mesure où l'on ne connaît pas avec exactitude tous les effets secondaires engendrés par ces produits phytosanitaires lors d'expositions chroniques et prolongées.

2.PRÉVENTION

2.1.PRINCIPALES MESURES TECHNIQUES GÉNÉRALES CONCERNANT L'UTILISATION DES PRODUITS PHYTOSANITAIRES (BONDERF, J ET FOURNIER, E 1983)

2.1.1.Stockage des produits

Dans un local spécial, éloigné autant que possible de l'habitation et des étables, frais et ventilé afin d'éviter les émanations gazeuses, dépourvu d'humidité pour empêcher la détérioration des emballages et fermé à clef.

Les produits doivent y être déposés dans leur emballage d'origine, par catégories de produits et sur des étagères les rendant inaccessibles aux enfants.

Les liquides inflammables seront stockés à part.

Dans ce local doivent être aussi conservés tous les ustensiles servant à la préparation des produits.

2.1.2.Préparation du traitement

S'assurer que le matériel de traitement est en bon état de fonctionnement : propreté, étanchéité des joints, absence de fuites des appareils portés à dos d'homme. Ne pas tenter de déboucher un orifice de pulvérisation à la bouche.

Suivre scrupuleusement les indications et consignes indiquées sur les étiquettes des produits : doses, précautions particulières, emplois autorisés...

La protection individuelle est très importante à ce niveau car on s'adresse à un produit très concentré.

Les sacs entamés doivent être refermés hermétiquement

2.1.3.Au cours du traitement

Respecter les mesures de protection individuelle.

Traiter lorsque les conditions atmosphériques sont favorables pour protéger l'utilisateur et l'environnement.

Essayer de limiter la durée d'exposition en organisant des rotations entre plusieurs utilisateurs si possible.

Interdire l'accès au champ à toute personne étrangère.

2.1.4.Après le traitement

Vidange, nettoyage des appareils et des accessoires à distance des habitations et des points d'eau pour éviter les contaminations par ruissellement. Les reliquats des bouillies et les eaux résiduelles doivent être enfouis dans des trous creusés à 30 cm du sol et au moins à 50 mètres d'un point d'eau. Tout déversement dans le réseau d'égout est interdit. Toutes ces opérations doivent être effectuées avec port de protection individuelle. A la fin de ces opérations il faudra quitter les vêtements de travail, les nettoyer et les ranger après lavage dans un placard réservé sans contact avec des vêtements habituels.

Le masque respiratoire, après retrait de la cartouche doit être lavé au savon. Les cartouches doivent être remplacées régulièrement.

Se laver les mains et le visage au savon. Si possible prendre une douche. Se rincer la bouche.

2.1.5.Élimination des surplus de produits d'emballage

Les emballages combustibles seront vidés complètement dans la cuve du pulvérisateur puis brûlés à l'air libre sur le lieu d'utilisation si cela est permis par les autorités ou sinon dans une décharge publique. Faire un grand feu pour assurer une combustion complète. Se situer à distance des habitations. Ne pas respirer les fumées. Tenir compte du vent.

Pour les emballages non combustibles (verre, métal), ils seront rincés puis cassés et écrasés et expédiés vers des fonderies de recyclage ou enterrés dans une décharge autorisée.

Il faut savoir par ailleurs, qu'il existe des sociétés spécialisées pouvant se charger des surplus de produits dont l'utilisateur ne peut se débarrasser.

2.1.6.La protection individuelle

Trois règles absolus :

- Ne pas boire, manger ou fumer sur les lieux de travail et de stockage des produits,
- Se laver avant de manger, de boire ou de fumer. Se laver les mains au savon, bien rincer. Prendre au moins une douche en fin de journée.
- Porter un équipement spécial et se changer à la fin du travail. Il faudrait dans l'absolu disposer d'un vestiaire à double compartiment pour les vêtements de travail et les vêtements propres.

2.1.7.Protection des voies respiratoires

On distingue deux grands types d'appareils : les appareils respiratoires autonomes et les appareils filtrants.

Selon l'Institut National de Recherche Scientifique (INRS), la concentration en substances toxiques dans l'air ne doit pas dépasser 1% lors de l'utilisation d'appareils filtrants. De même la teneur en oxygène de l'air ne doit pas être inférieure à 17% du volume d'air si l'on emploie ces appareils filtrants. En pratique les appareils autonomes sont conseillés pour les travaux de fumigation dès qu'il est nécessaire de pénétrer dans des locaux ou des silos contenant du bromure de méthyle, de l'acide cyanhydrique, de l'hydrogène phosphoré; en cas de travaux dans des cellules de stockage de grain ou dans des cuves de fermentation. Ces usages restent donc bien particuliers. Le plus souvent sont utilisés les appareils à cartouches filtrantes. Ces appareils se présentent sous deux formes : demi-masques protégeant nez et bouche, masques protégeant bouche, yeux, nez. Il existe plusieurs types de cartouches filtrantes en fonction des

substances auxquelles on est exposé ; le plus souvent ce sont des cartouches au charbon actif munies de filtres anti-poussières (p ou St dans la nomenclature). On dispose donc de cartouches A (charbon actif seul), B (charbon actif ayant subi un traitement le rendant plus adsorbant pour les produits inorganiques), AB, Ap, Bp, ABp. Les masques ABp sont les plus utilisés. Il existe par ailleurs des cartouches protégeant contre des composés particuliers type acide cyanhydrique qui possèdent une lettre de nomenclature propre. Il convient donc de bien se renseigner auprès du fabricant sur les capacités de protection des différentes cartouches selon l'usage que l'on veut en faire.

Ces cartouches sont assez vite saturées en produit toxique. La saturation dépend de divers paramètres (débit d'air, humidité relative, température...), variables selon les circonstances. Les cartouches existent en différentes capacités : classe I : les galettes, classe II: moyenne capacité; classe III : grande capacité, les plus pratiques. Cependant il n'existe aucun marqueur de saturation des cartouches. Il convient donc de les changer au moins toutes les 20 heures de travail dans des conditions normales d'humidité, de température et en air libre. Il faut éviter de les poser près d'une source de chaleur ou de les laisser au soleil avant de les remettre sous peine de provoquer une désadsorption du produit.

2.1.8. Protection des yeux

Elle est utile pour prévenir les projections de produit concentré lors de la préparation des produits concentrés, mais aussi pour prévenir des dépôts oculaires lors de leur pulvérisation. Il suffit de porter des lunettes enveloppantes.

2.1.9. Protection du corps

Des vêtements imperméables réservés à cet usage compléteront l'équipement nécessaire au traitement. Selon les circonstances il s'agira de pantalon, veste ou combinaison, chapeau, gants bottes.

Il est bien évident que le choix des différentes protections dépendra du type de cultures à traiter, du type de produit utilisé. Dans tous les cas il convient de suivre scrupuleusement les recommandations et les phrases de risque indiqués obligatoirement sur les étiquettes d'emballage.

Dans tous les cas aussi il faudra entretenir et nettoyer régulièrement cet équipement de protection de façon à ne pas transformer un équipement de protection en un facteur d'exposition chronique.

Nature du travail		Préparation de la bouillie Manipulation des produits concentrés		Exécution des traitements	
Nature de la formulation		Substance toxique ou dangereuse	Substance non classée	Substance toxique ou dangereuse	Substance non classée
Granules	Pulvérulents	Masque avec cartouche filtrante	Masque anti-poussière	Masque avec cartouche filtrante	Masque anti-poussière
	Non pulvérulents	Masque avec cartouche filtrante ou masque anti-poussière		Masque avec cartouche filtrante ou masque anti-poussière	
Poudres		Masque avec cartouche filtrante	Masque anti-poussière	Masque avec cartouche filtrante	
Liquides		Masque avec cartouche filtrante		Masque avec cartouche filtrante	
		Port vivement recommandé		appareil à portée de main en cas de besoin	

Tableau indicatif pour le choix d'un masque de protection des voies respiratoires

2.2. PRÉVENTION EN MATIÈRE DE TABAGISME

On ne peut que prôner l'arrêt total de tout tabagisme! Au moins ne pas fumer pendant les traitements. Essayer de ne pas conserver au coin de la lèvre les cigarettes en train de se consumer de façon à diminuer le risque de brûlure.

2.3.PRÉVENTION EN MATIÈRE D'ENSOLEILLEMENT

Il faut essayer de se protéger au maximum lorsqu'il n'est pas possible d'éviter l'exposition. Porter des vêtements assurant le maximum de couverture cutanée, appliquer des écrans solaires protecteurs.

CONCLUSION

Les carcinomes cutanés regroupent deux grands types histologiques : les carcinomes basocellulaires et spinocellulaires, dont le pronostic diffère en raison de la capacité des seconds à engendrer des métastases. Les carcinomes des lèvres représentent une forme topographique des carcinomes spinocellulaires cutanés.

Nous avons vu, au travers de quelques études épidémiologiques, que les agriculteurs apparaissent particulièrement concernés par cette pathologie, plus que tout autre travailleur de plein air, et malgré un tabagisme moindre que la population générale.

Classiquement, le tabac, les ultraviolets et certaines affections congénitales sont considérés comme facteurs de risque. A côté de ces facteurs reconnus, il semblerait que les pesticides manipulés de façon régulière par les agriculteurs, à l'occasion de contacts cutanés répétés, puissent être transformés par l'équipement enzymatique cutané en intermédiaires cancérogènes, initiateurs d'un processus tumoral ou promoteurs. C'est ce que tendent à démontrer certains auteurs qui se sont penchés sur le métabolisme cutané.

Sur la base de ces données, le Limousin étant une région agricole nous avons réalisé une étude descriptive afin de caractériser la population porteuse de carcinomes cutanés et en particulier les agriculteurs (phototype, habitudes de vie et de travail).

Au décours de cette étude, nous avons noté :

- une représentation plus importante des agriculteurs au sein de la population porteuse de carcinomes des lèvres,
- un tabagisme plus important par rapport à la population générale des sujets atteints de carcinomes des lèvres, sans que les agriculteurs soient proportionnellement plus fumeurs,
- le teint clair comme phototype des sujets atteints de carcinomes cutanés,
- un ensoleillement très intense au cours de l'activité professionnelle des sujets présentant un carcinome spinocellulaire de l'extrémité céphalique.

Par ailleurs nous retiendrons :

- 70% des agriculteurs manipulant deux à quatre herbicides ou insecticides pour cultures font des carcinomes spinocellulaires de la tête,
- les mesures d'hygiène, en matière de préparation et utilisation des pesticides, sont mal respectées,
- les délais de consultation après apparition des lésions sont longs notamment chez les agriculteurs.

Comme toute enquête descriptive, cette étude ne permet pas d'établir de lien de causalité notamment entre un produit utilisé et l'apparition d'un carcinome cutané. Il faudrait pour cela débiter une étude prospective sur une longue durée, observer un groupe d'agriculteurs manipulant un nombre réduit de pesticides identiques et un groupe de témoins non exposés, appariés en matière de tabac et ensoleillement.

De notre étude nous retiendrons que :

- l'agriculteur présente une exposition multiple aux facteurs de risque des carcinomes cutanés,
- le rôle cancérigène des pesticides n'est sans doute pas à négliger.
- il demeure très important, l'utilisation des traitements phytosanitaires étant croissante, d'informer les agriculteurs sur les effets secondaires cutanés liés au tabac et aux ultraviolets, mais aussi de les mettre en garde contre les effets à long terme d'un contact direct répété de la peau avec ces produits. Les agriculteurs doivent être informés des mesures d'hygiène à observer lors de la manipulation des pesticides. Ils doivent aussi être sensibilisés à l'aspect clinique suspect des lésions cutanés de façon à réduire les délais de consultation.

Cet aspect prévention et information entre parfaitement dans le cadre des missions du Médecin du Travail au cours de son activité de tiers temps.

- Enfin, si on voulait incriminer un pesticide indépendamment des autres facteurs dans le processus cancéreux cutané, une solution proche du modèle humain serait l'étude de sa toxicité sur cultures de kératinocytes et épidermes reconstruits.

ANNEXE

Tableau 1 : incidence des carcinomes cutanés d'après une enquête prospective faite par Whitaker entre 1967-69 (Whitaker, CJ, Lee, WR *et al.* 1979).

Age	Hommes		Femmes		p
	nombre	incidence/M	nombre	incidence/M	
15-19	0		1	2,1	non significatif (NS)
20-24	0		1	2,1	NS
25-29	0		0		
30-34	0		0		
35-39	2	4,9	2	5,1	NS
40-44	8	18,5	7	16,4	NS
45-49	16	34,9	11	23,5	NS
50-54	23	56,9	15	34,2	NS
55-59	54	126,1	22	46,3	< 0,001
60-64	83	218,7	24	53	< 0,001
65-69	87	304,0	40	101,1	< 0,001
70-74	60	329,9	49	155,1	< 0,001
> 75	136	726,1	140	336,2	< 0,001

Tableau 2 : taux proportionnel de mortalité par cancers d'après une étude faite par Burmeister de 1971 à 1978 (Burmeister, LF 1981)

Type de cancer	PMR		p
	Moins de 65 ans	65 ou plus de 65 ans	
Lèvres	4,65	1,51	< 0,05
Peau	1,43	1,02	< 0,05
poumon	0,83	0,76	< 0,01
Vessie	0,83	0,93	< 0,05

Tableau 3 : incidence par âge et par tumeur (hommes et femmes confondus).

Incidence par sexe et par tumeur :

Carcinomes des lèvres : hommes = 1,6; femmes = 0

Carcinomes cutanés : hommes =16,9; femmes =8,7.

	Carcinomes des lèvres	Carcinomes cutanés
0 - 19	0	0
20 - 24	0	0,2
25 - 29	0	0,3
30 - 34	0	0,1
35 - 39	0	0,1
40 - 44	0	0,1
45 - 49	0,1	0,4
50 - 54		0,7
55 - 59	0,1	1,3
60 - 64	0,2	1,5
65 - 69	0,1	1,6
70 - 74	0,1	1,8
75 - 79	0,1	1
80 et plus	< 0,2	1,3
TOTAL	0,7	12,4

Tableau 4 : répartition topographique des carcinomes cutanés selon le sexe d'après Whitaker (Whitaker, CJ, Lee, WR *et al.* 1979). (p < 0,001)

Siège	Hommes	Femmes	Total
Lèvres	18	3	21
Paupières	10	12	22
Oreilles	137	25	162
Visage	84	97	181
Cou-cuir chevelu	20	23	43
Bourses	35		35
Tronc	13	39	52
Bras, mains	125	33	158
Jambes	27	80	107
TOTAL	469	312	781

Tableau 5: relation tabagisme carcinomes cutanés (Whitaker, CJ, Lee, WR et al. 1979) $0,3 < p < 0,5$

Type de tabagisme	Siège					Total
	visage	lèvres	tronc	bras	jambes	
pipe	33	2	4	15	3	55
nonfumeurs	17	1	6	9	3	35
cigarettes	166	10	24	67	15	272
TOTAL	216	13	34	91	21	362

Tableau 6 : corrélation atopie carcinomes cutanés chez les hommes (Whitaker, CJ, Lee, WR *et al.* 1979).

Atopie	Visage	Tronc	Bras	Jambes	Total
Oui	32	10	13	1	56
Non	96	17	7,6	12	201
Total	128	27	89	13	257

Tableau 7 : risques relatifs de quelques cancers chez les agriculteurs d'après une étude de Blair en 1992 (Blair, A,Zahm, SH et al. 1992).

Siège de l'atteinte néoplasique	Risque relatif	Signification
Maladies cardio vasculaires	0,89	p < 0,10
risque de cancers global	0,89	p < 0,01
Cancer pulmonaire	0,66	p < 0,01
Cancer de l'oesophage	0,74	p NS
Cancer de la vessie	0,85	p < 0,01
Cancer du colon	0,87	p < 0,01
Cancer du foie	0,89	p NS
Cancer du rein	0,92	p NS
Cancer testiculaire	0,88	p NS
Cancer du pancréas	0,98	p NS
Cancer du rectum	1,00	p NS
Cancers cutanés autres que mélanomes	1,04	p NS
Lymphomes non hodgkiniens	1,05	p NS
Cancer cérébral	1,05	p < 0,10
Cancers des tissus mous	1,06	p NS
Leucémies	1,07	p NS
Cancer de la prostate	1,08	p < 0,10
Cancer de l'estomac	1,12	p NS
Myélomes multiples	1,12	p < 0,05
Mélanomes	1,15	p < 0,05
Lymphomes hodgkiniens	1,16	p < 0,05
Cancers des lèvres	2,08	p < 0,01
Mortalité totale	0,86	p < 0,05

Tableau 8 : données de différentes études sur le risque de mortalité par cancer chez les agriculteurs d'après Pearce et Reif en 1990 (Pearce, N et Reif, JS 1990)

référence	pays et durée d'étude	type d'étude	risque relatif
Howe et Lindsay 1983	Canada 1965-1969	mortalité	0,87
Registre general 1978	Angleterre-Ecosses 1970-1972	mortalité	0,92
Pearce et Howard 1978	Nouvelle Zelande 1974-1978	mortalité	0,99
Wiklund 1986	Suède 1961-1979	incidence	0,82
Walrath et Al. 1985	USA 1970-1984	mortalité	0,90

Tableau 9 : attitude par rapport au tabac chez les agriculteurs, d'après une enquête sur les conditions de vie 1986 - 1987 (doc. Statistiques. N° 111-01/91, INSEE 1986-1987).

Sexe	Ne fume pas		Fume régulièrement (en cig. / jour)				Total	Total
	jamais	a cessé	1 à 9	10 à 19	20 à 39	> 40		
Hommes								
Exploitants	34,8	31,8	15,2	1,5	6,0	0,8	33,4	100,0
Salariés	20,9	28,2	7,1	22,8	19,5	1,5	50,9	100,0
Femmes								
Exploitants	94,4	3,2	2,0	0,1	0,2	0,0	2,3	100,0
Salariées	83,6	9,6	0,3	3,8	2,7	0,0	6,8	100,0
Total agriculteurs	60	18,2	6,3	7,2	7,3	1	24	100,0

La consommation tabagique a régulièrement augmenté (environ + 4% par an) mais semble se stabiliser depuis 1989, avec des ventes accrues de cigarettes blondes et un essor des cigarettes légères depuis 1988.

Le tabagisme recule chez les hommes et se développe chez les femmes jeunes (CREDES, (Centre de recherche, d'étude et de documentation en économie de la santé) 1992). Seulement 55% des femmes de 16 à 39 ans n'ont jamais fumé, alors que 78% déclarent n'avoir jamais fumé entre 40 et 64 ans, 87% entre 65 et 79 ans, 94% après 80 ans.

Dans la population française, 79,5% sont des fumeurs réguliers, c'est à dire fumant au moins une cigarette par jour. Parmi les fumeurs, 66% sont des hommes, 34% sont des femmes.

Des différences sont notables selon l'activité professionnelle. C'est parmi les chômeurs que l'on compte le plus de fumeurs (49%). Militaires et ouvriers arrivent très près (46%). Les professions libérales et les cadres occupent une position intermédiaire (30 et 35%). Les exploitants agricoles sont les moins nombreux à fumer (24%, tous ces chiffres d'après le CREDES 1992).

Auteur-référence	Pays	Risque Relatif	R R significatif	Commentaire
<u>Cancers des lèvres</u>				
Dardoni 1984	Sicile	2,6	+	risques calculés d'après des données épidémiologiques d'autres études
Keller 1970	USA	3,2	-	
Haguenoer 1992	France	5,3	+	
Franceschi 1993	Italie	1,3	+	
Wiklund 1989	Suède	1,75	+	résultats sur enquêtes cas témoins avec régression linéaire et appariement âge, boissons alcool. tabac. p < 0,01
1983		1,83	+	
Burmeister 1981	U.S.A (Iowa)	2,06	+	
Brownson	U.S.A (Missouri)	3,07	+	
Reif 1989	New zeland	2,38	+	
<u>Cancers cutanés</u>				
Whitaker	Angleterre	2,5	+	spinocellulaires en 1931
		2,4	+	spinocellulaires en 1951
Lee	Angleterre	1,1	-	mélanomes 1966-1967
		1,2	-	mélanomes 1968-1970
Graham 1985	U.S.A (New York)	2,0	-	mélanomes
Burmeister 1981	U.S.A (Iowa)	1,31	+	
Brownson 1989	U.S.A (Missouri)	1,2	-	mélanomes
Blair 1992	U.S.A	1,04	+	p < 0,03
Wiklund 1989	Suède	1,29	-	spinocellulaires
1986		0,65	+	mélanomes parties couvertes
Reif 1989	New Zeland	1,31		mélanomes

Tableau 10 : études épidémiologiques consacrées à l'étude d'un risque particulier et résultats en terme de risque relatif.

Tableau 11 : taux proportionnel de mortalité par activité agricole de 1950 à 1971 $p < 0,05$ (Blair, A 1982)

Siège	Agriculteurs	Arboricul- teurs.	Ranch et bétail	Bovins	Céréaliers
Carcinomes des lèvres	160	NE	NE	NE	288
Carcinomes cutanés	136	NE	162	NE	186

NE = non exploité car moins de 4 décès observés

Tableau 12 : risque relatif approché par sites en fonction du type d'activité agricole. (Reif, J, Pearce, N *et al.* 1989).

Siège	Eleveurs bétail	Vaches laitières	Arboriculteurs- cultivateurs	Agriculteurs
Carcinomes des lèvres	1,60	4,88	1,25	2,38

Tableau 13 : substances ayant une activité promotrice (D'après DiGiovanni)(DiGiovani, J 1992).

Promoteurs	Activité
Huile de croton	Forte
Certains phorbols esters présents dans l'huile de croton	Forte
Certains phorbols esters synthétiques	Forte
Téléocidines	Forte
Polyacétates	Forte
Acide okadaïc	Forte
Calyculine A	Forte
Palytoxine	Forte
Thapsigargine	Forte
Anthrones	Modérée
Certains composés du tabac non consommés	Modérée
Phase solide de la fumée de tabac	Modérée
1-Fluoro-2,4-Dinitrobenzene	Modérée
7-Bromoethylbenz(a)anthracène	Modérée
Benzo(a)pyrène	Modérée
Peroxide de Benzoyle	Modérée
Certains ac. gras et methyl esters d'ac. gras	Faible
Certains alcanes à chaîne longue	Faible
Composés phénolés	Faible
Agents de surface actifs (Sodium Lauryl Sulfate, Tween 60)	Faible
Acide Iodoacétique	Faible
Certaines huiles d'agrumes	Faible

Tableau 14

Oncogène et protéine codée par l'oncogène. Origine de l'appellation

Tyrosine protéine kinase		
<i>src</i>		virus du sarcome aviaire
<i>abl</i>		virus de la leucémie chez la souris
<i>fes</i>		virus du sarcome chez le chat
GTP binding proteins		
H- <i>ras</i>		virus du sarcome de Harvey chez le rat
K- <i>ras</i>		virus du sarcome de Kirsten chez le rat
N- <i>ras</i>		neuroblastome chez l'homme
Facteur de croissance		
<i>sis</i> (PDGF)		virus du sarcome simien
Récepteur du facteur de croissance		
<i>erb-B</i> (EGF/R)		virus de l'érythroblastose aviaire
<i>fms</i> -(CSF/R)		virus du sarcome de McDonough félin
Protéines du noyau		
C- <i>myc</i>		virus MC29 de la myélocytose aviaire
N- <i>myc</i>		neuroblastome humain
<i>myb</i>		virus de la myélocytose aviaire
<i>fas</i>		virus de l'ostéosarcome FBJ de la souris

PDGF, facteur de croissance plaquettaire

EGF/R, récepteur du facteur de croissance épidermique

CSF/R, récepteur du facteur stimulateur de colonies

Tableau 15 : fréquence des altérations du gène p53 dans 12 cancers les plus répandus (Soussi, T 1993)

Types de cancers	Fréquence des altérations du gène p53 (%)
Estomac	45
Poumon	68
Sein	40
Côlon	65
Col de l'utérus	20
Nasopharynx	?
Oesophage	44
Foie	25
Lymphome	30
Prostate	?
Vessie	61
Leucémie	10

Tableau 16 : événements mutationnels de la p53, associés à divers cancers.(Soussi, T 1993)

<u>Cancers</u>	<u>Evénement mutationnel</u> <u>majoritaire</u>	<u>Agent incriminé</u>
Colo rectal	G → A ou C → T	mutation naturelle
Sein	Idem	Idem
Hémopathie maligne	Idem	Idem
Bronchique	G → T	Benzo (a) pyrène
Bronchique	C → A	Radon?
Spinocellulaires	C → T ou CC → TT	Ultraviolets
Hépatocarcinomes	G → T (Codon 249)	Aflatoxine B1
Gastriques	G → A	?

- Mutation naturelle : altération des mécanismes qui assurent le contrôle du maintien de l'intégrité du génome
- Les autres mutations inhabituelles ne peuvent avoir été produites que sous l'action d'un agent extérieur physique ou chimique.

Composants	concentr/Ciga-rette	Composants	concentr/Ciga-rette
Nitrogen	280-320 mg	Acrolein	60-140 µg
Oxygen	50-70 mg	Other volatile	
Carbon dioxide	45-65 mg	aldehydes	80-140 µg
Carbon monoxide	14-23 mg	Acetone	100-650 µg
Water	7-12 mg	Other volatile	
Argon	5 mg	ketones	50-100 µg
Hydrogen	0,5-1 mg	Methanol	80-180 µg
Ammoniac	10-130 µg	Other volatile	
Nitrogen oxides	100-600 µg	alcohols	10-30 µg
Hydrogen cyanid	400-500 µg	Acetonitrile	100-150 µg
Hydrogen sulfide	20-90 µg	Other volatile	
Methane	1-2 mg	nitriles	50-80 µg
Other volatile		Furan	20-40 µg
alkanes	1-1,6 mg	Other volatile	
Volatile alkenes	0,4-0,5 mg	furans	45-125 µg
Isoprene	0,2-0,4 mg	Pyridine	20-200 µg
Butadiene	25-40 µg	3-vinyl-pyridine	10-30 µg
Acetylene	20-35 µg	Picolines	15-80 µg
Benzene	12-50 µg	Other volatile	
Toluene	20-60 µg	pyridines	20-50 µg
Styrene	10 µg	Pyrrole	0,1-10 µg
Other volatile		Pyrrolidine	10-18 µg
aromatic	15-30 µg	N-	
hydrocarbones		Methylpyrrolidine	2-3 µg
Formic acid	200-600 µg	Volatil pyrazines	3-8 µg
Acetic acid	300-1700 µg	Methylamine	4-10 µg
Propionic acid	100-300 µg	Other aliphatic	
Methyl formate	20-30 µg	amines	3-10 µg
Other volatil acids	5-10 µg		
Formaldehyde	20-100 µg		
Acataldehyde	400-1400 µg		

Tableau 17 : constituants de la phase gazeuse de la fumée de cigarettes sans filtre.

Composants	µg/Cigarette	Composants	µg/Cigarette
Nicotine	1000-3000	Neophytadienes	200-350
Nornicotine	50-150	Limonene	30-60
Anatabine	5-15	Palmitic acid	100-150
Anabasine	5-12	Stearic acid	50-75
Bipyridyls	10-30	Oleic acid	40-110
<i>n</i> -Hentriacontane	100	Linoleic acid	60-150
Total non volatile hydrocarbons	300-400	Lactic acid	60-80
Naphtalene	2-4	Indole	10-15
Naphtalenes	3-6	Skatole	12-16
Phenanthrenes	0,2-0,4	Autres indoles	e nv
Anthracenes	0,05-0,1	Quinolines	2-4
Fluorenes	0,6-1	Autres aza-arenes	e nv
Pyrenes	0,3-0,5	Benzofurans	200-300
Fluoranthenes	0,3-0,45	Autres composés O-hétérocycliques	e nv
Aromatic hydrocarbons	0,1-0,25	Stigamesterol	40-70
Phenol	80-160	Stitosterol	30-40
Other phenols	60-180	Campesterol	20-30
Catechol	200-400	Cholesterol	10-20
Other catechols	100-200	Aniline	0,36
Other dihydroxybenzene	200-400	Toluidines	0,23
Scopoletine	15-30	Autres amines aromatiques	0,25
Cyclotenes	40-70	Tobacco-specific nitrosamines	N- 0,34-2,7
Quinones	0,5	Glycerol	120
Solanesol	600-1000		

e nv = estimation non valable

Tableau 18 : constituants de la phase solide de la fumée de cigarettes sans filtre.

HPA

Benz(a)anthracene
 Benzo(b)fluoranthene
 Benzo(j)fluoranthene
 Benzo(k)fluoranthene
 Benzo(a)pyrene
 Chryseme
 Dibenzo(a,h)anthracene
 Dibenzo(a,i)pyrene
 Dibenzo(a,h)pyrene
 Indenol(1,2,3-cd)pyrene
 5-methylchryseme

Aza-arenes

Quinoline
 Dibenz(a,h)acridine
 Dibenz(a,j)acridine
 7H-Dibenzo(c,g)-carbazole

N-Nitrosamine

N-Nitrosodimethylamine
 N-Nitrosoethylmethylamine
 N-Nitrosodiethylamine
 N-Nitrosopyrrolidine
 N-Nitrodiethanolamine
 N'-Nitrosornicotine
 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone
 N'-Nitrosoanabasine
 N-Nitrosomorpholine

Amines aromatiques

2-Toluidine
 2-Naphthylamine
 4-Aminobiphenyl

Aldehydes

Formaldehyde
 Acetaldehyde
 Crotonaldehyde

Composés miscellieux organiques

Benzene
 Acrylonitrile
 1,1-Dimethylhydrazine
 2-Nitropropane
 Ethylcarbamate
 Vinyl chloride

Composés inorganiques

Hydrazine
 Arsenic
 Nickel
 Chromium
 Cadmium
 Lead
 Polonium-210

Tableau 19 : agents cancérigènes du tabac et de la fumée du tabac.

Tableau 20 : classement des produits par risque cancérigène**RISQUE TRES ELEVE CLASSE IA**

Aldicarb	EPN	Mevinphos
Arsenic (oxyde)	Ethoprophos	Parathion
Chlorfenvinphos	Ethoprop	Parathion-methyl
Chlormephos	Ethylthiometon	Phenyl mercure (acetate)
Chlorthiophos	Fenamiphos	Phorate
Coumaphos	Fensulfothion	Phosfolan
Crimidine	Fluoroacetate de sodium	Phosphamidon
CVP	Fonofos	Prothoate
Cyanthoate	Fosthietan	Schradan
Clycloheximide	Hexachlorobenzène	Scilloriside
DBCP	Leptophos	Sulfotep
Demephion-O et -S	M74	TEPP
Demeton-O et -S	MBCP	Terbufos
Dibromochloro-propane	Mephosfolan	Thionazine
Dieldrin	Mercure (chlorure)	Thiofos
Dimefox	Merkaptophos	Timet
Disulfoton	Metaphos	Trichloronat

A RISQUE ELEVE CLASSE IB

Acrolein	Dinoterb	Monocrotophos
Aldoxycarb	Dioxathion	MPP
Aldrin	DMTP	Nicotine
Allyl alcool	DNBP	Nitrilacarb
Aminocarb	DNBPA	Omethoate
Antu	DNOC	Oxamyl
Azinphos-ethyl	EDDP	Oxydemeton-methyl
Azinphos-methyl	Edifenphos	Paris-green
bis-(tributyltin)oxide	Endothion	Pentachlorophenol
Blasticidin-S	Endrin	Phenyl mercure (nitrate)
Bromophos-ethyl	ESP	Pirimiphos-ethyl
Butocarboxim	Fenthion	Plomb (arsenite)
Butoxycarboxim	Fluoracetalide	Propaphos
Calcium(arseniate)	Formetanate	Propetamphos
Carbofuran	Heptenophos	Salithion
Carbophenothion	IPSP	Sodium (arsenite)
Carbophenothion-methyl	Isazophos	Sodium (cyanide)
Chlordecone	Isofenphos	Strycnine
Crotoxyphos	Isothioate	TPTO
DDVF	Isoxathion	Thiofanox
DDVP	Mecarbam	Thiometon
Delnav	Medinoterb (acetate)	Thioxamyl
Demeton-S-methyl	Methamidophos	Triamiphos
Demeton-S-methylsulfon	Methidathion	Triazophos
Diamidafos	Methomyl	Triazotion
Dichlorvos	2-methoxymethyl chlorure	Vamidothion
Dicrotophos	de mercure	Zinc (phosphore)
Dimetilan	Methylmercure	
Dinoseb	dicynadiamide	
Dinoseb acetate	Metiltriiazotion	

RISQUE MODERE CLASSE II

Acide trichloroacetique	Binapacryl	Butylamine
trans-allethrin	Bioallethrin	Camphechlor
Allidochlor	BPMC	Carbaryl
Bendiocarb	Bromoxnyl	Cartap
Bensulide	Bromoxini-octanoate	Chinalphos
Benzophos	Bronopol	Chloralose
BHC	Bufencarb	Chlordane
	Butamiphos	Chlorfenprop-methyl

Chlordimeform	Fenchlorphos	Phenylmercure dimethyl
Chlorphenamidine	Fenitrothion	dithiocarbamate
Chlorphonium (chlorure)	Fentin acetate	Phosalone
Chlorphoxim	Fentin hydroxyde	Phosmet
Chlorpyrifos	Fenvalerate	Phoxim
Chlorpyrifos-methyl	Formothion	Phthalofos
Cuivre (sulfate)	Fosfamid	Piperophos
Cryolite	Gamma-BHC	Pirimicarb
Cyanazine	Gamma-HCH	Polychlorcamphene
Cyanofenphos	Guazatine	Potassium (cyanure)
Cyanophos	HCH	Profenofos
CYAP	Heptachlor	Promecarb
CYP	Hexachloroacetone	Propachlor
Cypermethrin	Imazalil	Propoxur
2,4-D	loxynil	Prothiofos
DAPA	loxynil octanoate	Pyrazophos
DDT	Isobornyl thio-cyanoacetate	Pyrethrins
Dialifor	Isoproc carb	Quinalphos
Dialifos	Karbation	Region
Di-allate	Lindane	Ronnel
Diazinon	Malonoben	Rotenone
Dibrom	MEP	SAP
Dichlofenthion	Mercaptodimethur	Sevin
1,3dichloropropane	Mercure (chlorure)	Sodium (fluorure)
Difenzoquat	Metam-Sodium	Sulfallate
Dimethoate	Methiocarb	Sulprofos
Dimexano	Methyl isothiocyanate	2,4,5-T
Dinobuton	MIPC	TCA
Dioxacarb	Mirex	Terbumeton
Diquat	Molinat	Thiazafluron
Drazoxolon	MPMC	Thiazfluron
ECP	Nabam	Thiobencarb
Endosulfan	NAC	Thiocyclam
Endothal-sodium	Naled	Thiodan
EPTC	Oxyde cuivreux	m-Tolyl-methyl-carbamate
Ethiofencarb	2,4-PA	Toxaphene
Ethion	PAP	d-Trans-allevrin
Ethoate-methyl	Paraquat	Triadimefon
Ethylene(di-chlorure)	Pebulate	Tricyclazol
Etrimfos	PHC	Tridemorph
Fenaminosulf	Phenthoate	Vernolate

RISQUE FAIBLE CLASSE III

Acephate	Bromofenoxim	Coumachlor
Acide chloroacetique	Bromophos	Coumatetralyl
Acide dihydroacetique	Butacarb	Crufomate
Acide dimethylarsenic	Buthidazole	Cycloate
Acide	Buthiobate	Cyhexatin
2naphthylxyacetique	Calcium (cyanimide)	Dazomet
Aalachlor	Carbofos	2,4-DB
Allethrin	Chlorfenac	DCBN
Ametryn	Chlorfenethol	DEET
Aminotriazol	Chlorfenson	2,4-DES
Amitraz	Chlorinat	Desmetryn
Amitrole	Chlormequat(chlo-rure)	Dichlofluanid
Azidithion	Chlorobenzilate	Dichlone
Barban	Chlorphacinone	p-Dichlorobenzene
Barium (carbonate)	Chlorthiamid	Dichlorophen
Bentazone	Cismethrin	Dichlorprop
Benzoylprop-ethyl	Citrex	Diclofop-methyl
Benzthiazuron	Clofop-isobutyl	Dichloran
Brodifacoum	CNA	Dicofol
	Cuivre (oxychlorure)	Diethyl toluamide

Difenacoum	Malathion	Propylisome
Dimethachlor	Maldison	Prothiocarb
Dimethametryn	MCC	Pyridate
Dinocap	MCPA	Quinacetol sulfate
Diphacinone	MCPB	Resmethrin
Diphenamid	Mecoprop	Ryania
Disul	Mefluidide	Salicylanide
Dithianon	Menazon	Sesamex
Dodine	Metalaxyl	Silvex
Doguidine	Metaldehyde	Simetryn
2,4-DP	Metaxon	Sodium (chlorure)
DSMA	Methazole	Sulfoxide
Ephirsulphonate	2methoxyethyl-mercure	SWEP
Erbon	silicate	2,3,6-TBA
Etacelasil	Metelachlor	Tebuthiuron
Ethohexadiol	MSMA	Thiram
Etridiazole	Nitrapyrin	TMDT
EXD	Norbormide	Tolyfluamid
Fenoprop	Nuarimol	2,4,5-TP
Flamprop methyl	Pallethrine	Triallate
Fuberidazole	Pendimethalin	Trichlorfon
Furalaxyl	Perfluidone	Triclopyr
Hexaflurate	Pimaricin	Trifenmorph
Hexazinone	Pindone	Tsitrex
Hydroxyquinoline sulfate	Piproctanyl (bromure)	Undecan-2-one
IBP	Pirimiphos methyl	Warfarin
Isonoruron	Prochloraz	XMC
Isoproturon	Propanil	Ziram
Kelthane	Propargite	Zoocoumarin

RISQUE PEU PROBABLE LORS D'UN USAGE NORMAL

Acide 3,6-dichloropicolinic	Butylate	Desmedipham
Acide gibberellic	Captafol	Dibutyl phthalte
Acide 1-naphthylacetic	Captan	Dibutyl succinate
Alloxydim-Sodium	Carbendazim	Dicamba
Ammonium-sulfamate	Carbetamide	Dichlobenil
Ancymidol	Carboxin	Dichlorfenidim
Anilazine	Chinomethionat	Dienochlor
Anthraquinone	Chloramben	Diethatyl ethyl
Asulam	Chloranil	Difenoxuron
Atrazine	Chlorbromuron	Diflubenzuron
Aziprotryne	Chlorbufam	Difolatan
Benazolin	Chlorfenidim	Dikegulac-sodium
Benefin	Chlorflurecol-methyl	Dimethirimol
Benfluralin	Chlorfurenol-methyl	Dimethyl phthalate
Benodanil	Chloridazon	Dinat
Benomyl	Chloromethiuron	Ditramine
Benthrondine	Chloroneb	Diphenyl
Benzoximate	Chloropropylate	Dipropetryn
Bifenox	Chlorothalonil	Dipropyl isocinchomerate
Bioresmethrin	Chlorotoluron	Disodium octaborate
Biphenyl	Chloroxifenidim	Ditalimfos
Borax	Chloroxuron	Diuron
Bromacil	Chlorpropham	Dodemorph
Bromopropylate	Chlorquinox	Eglinazine
Brompyrazon	Chlorthal-dimethyl	Ethalfurain
Bupirimate	COMU	Ethephon
Butachlor	Credazine	Ethidimuron
Butam	Cycluron	Ethirimol
Butopyronoxyl	Cypermethrin	Ethofumesate
Buturon	Dalapon	Ethylene glycol bis
Butralin	Daminozide	trichloracetate
	Deltamethrin	Fenarimol

Fenbutatin oxyde	2-Phenylphenol
Fenfuram	Picloram
Fenidim	Piperonyl butoxide
Fenuron	Procymidone
Fenuron-TCA	Profluralin
Ferbam	Proglinazine ethyl
Flamprop isopropyl	Prometon
Fluometuron	Prometryn
Fluorodifen	Propamocarb
Fluoromid	Propazin
Fluotrimazol	Propham
Flurecol-buthyl	Propineb
Flurenol	Propyzamide
Fluridone	Pyracarbolid
Folpet	Pyrazon
Fosamine-amonium	Pyriditril
Glyphosate	Quinomethionate
Glyphosine	Quinonamid
Halacrinat	Quentozen
Hydroxyisoxasol	Sabadilla
Iodofenophos	Sebumeton
Iprodion	Siduron
Isocarbamid	Simazine
Isométhiozin	Sodium(meta-borate)
Isopropalin	Sodiumtrichloro-acetate
Jodfephos	Solan
Karbutilate	Stirofos
Kasugamycin	TCA
Lenacil	Tecnazene
Linuron	Tedion
Mancozeb	Temephos
Maneb	Terbacil
Mebenil	Terbutylazine
Metamitron	Terbutryn
Methabenzthi-azuron	Tetrachlorvinphos
Methoprotryne	Tetradifon
Metoxychlor	Tetramethrin
Metobromuron	Tetrasul
Metoxuron	Thiabendazol
Metribuzin	Thidiazuron
Monalide	Thiophanate
Monolinuron	Thiophanate-methyl
Monuron	Tiocarbazil
Monuron-TCA	Trietazine
Naphtalene	Trifluralin
1 Naphthyl-acetamide	Triforine
Napropamide	Validamycine-A
Naptalam	Vinclozolin
Neburon	Zineb
Niclosamide	
Nitralin	
Nitrofen	
Nitrothal-isopropyl	
Norflurazon	
Oryzalin	
Oxadiazon	
Pentanochlor	
Permethrin	
Phenisobromolate	
Phenisopham	
Phenobenzuron	
Phenmidipham	
Phenotrin	

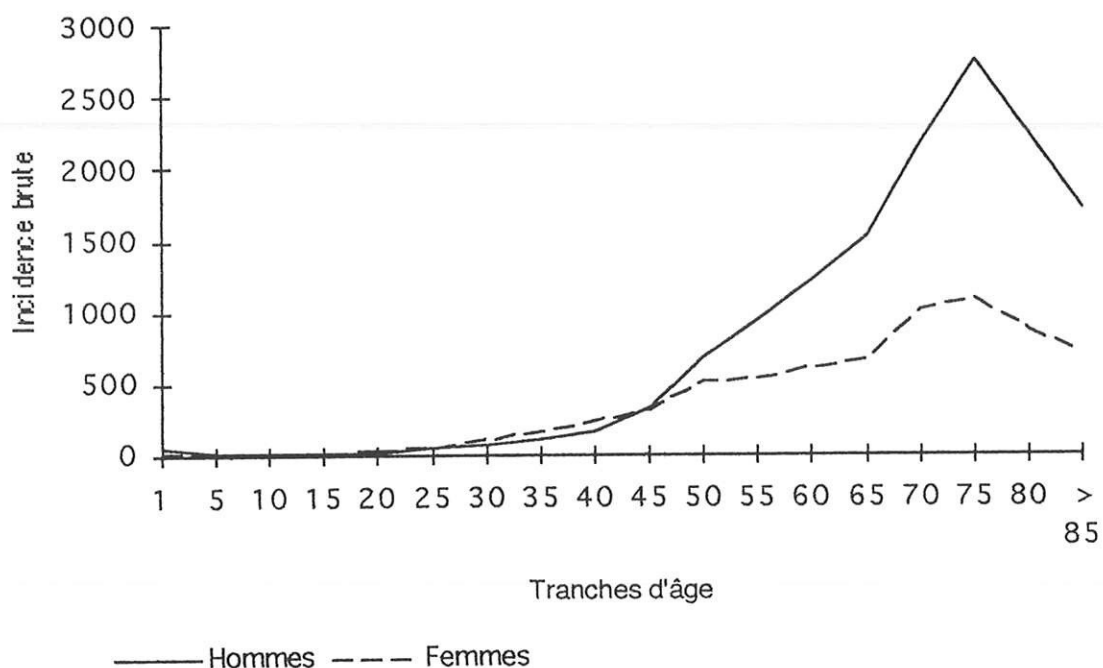


Schéma 1 : incidence des cancers en Limousin

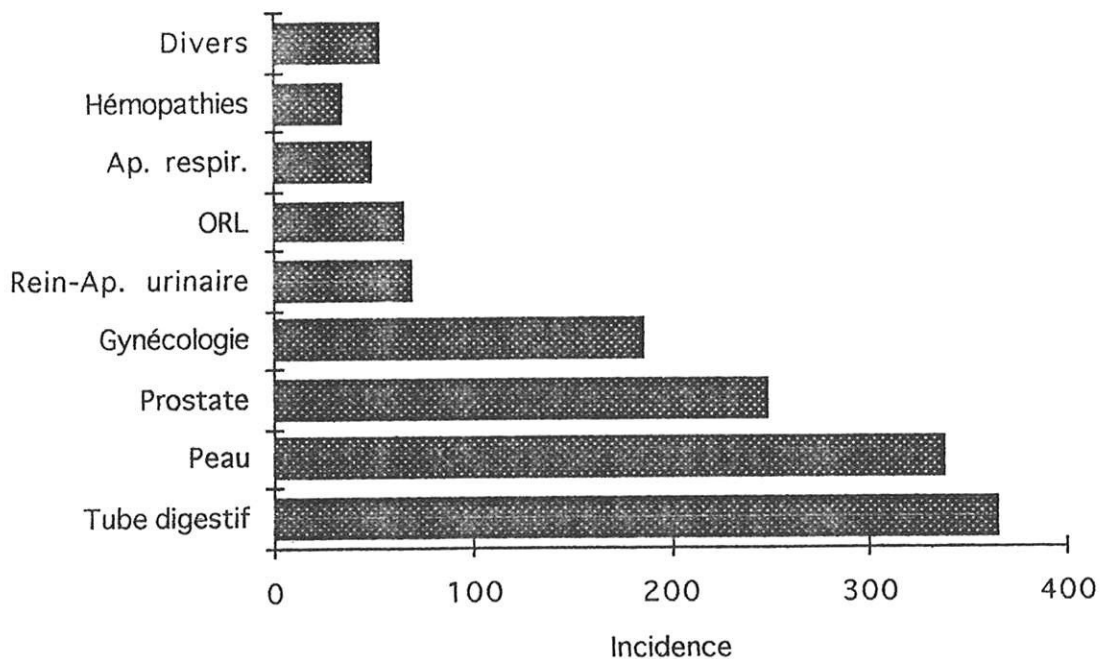
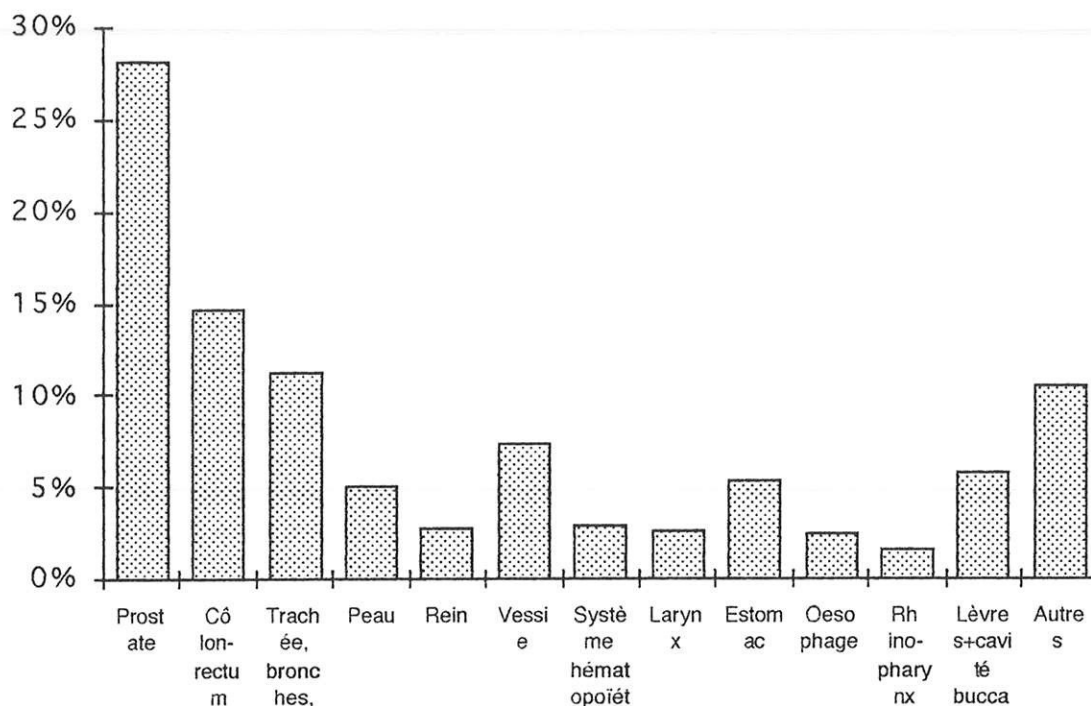
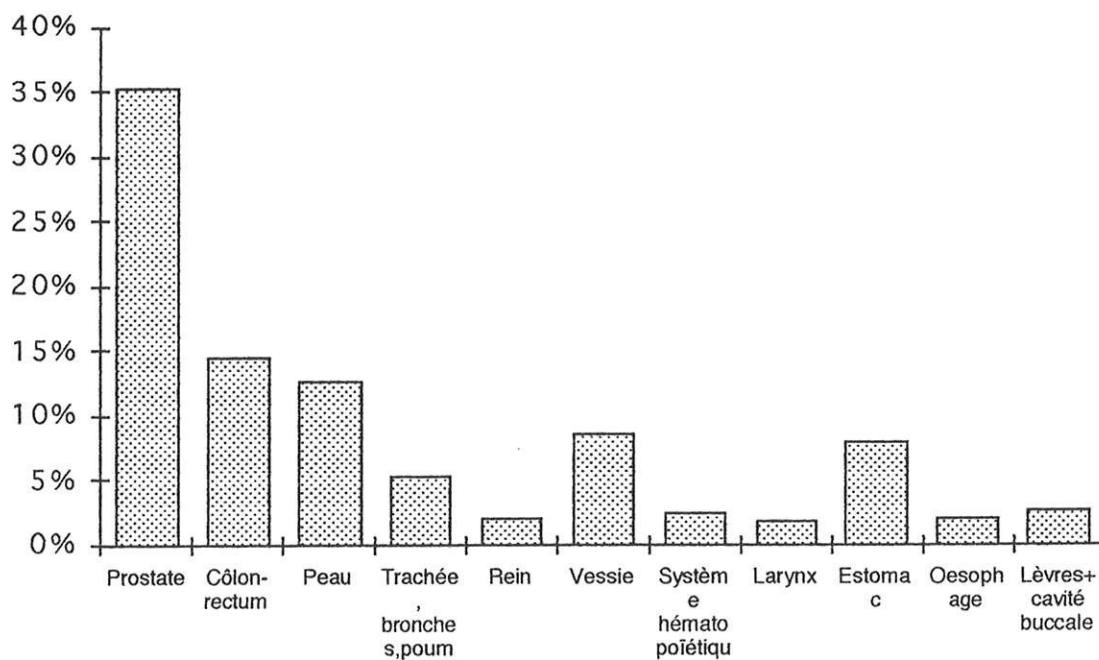


Schéma 2 : incidence de quelques cancers pour 100 000 personnes de plus de 65 ans en Limousin

Schéma 3 : localisations cancéreuses chez l'homme en Haute-Vienne (COPAS, (Comité de Prévention et d'Actions Sanitaires) 1989)

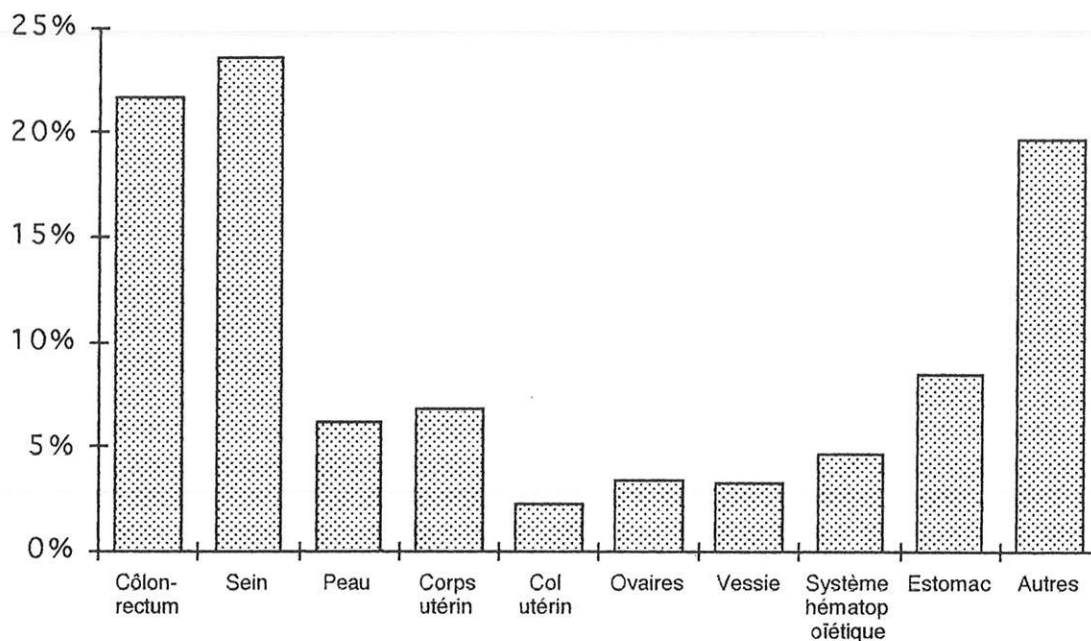


Entre 65 et 74 ans

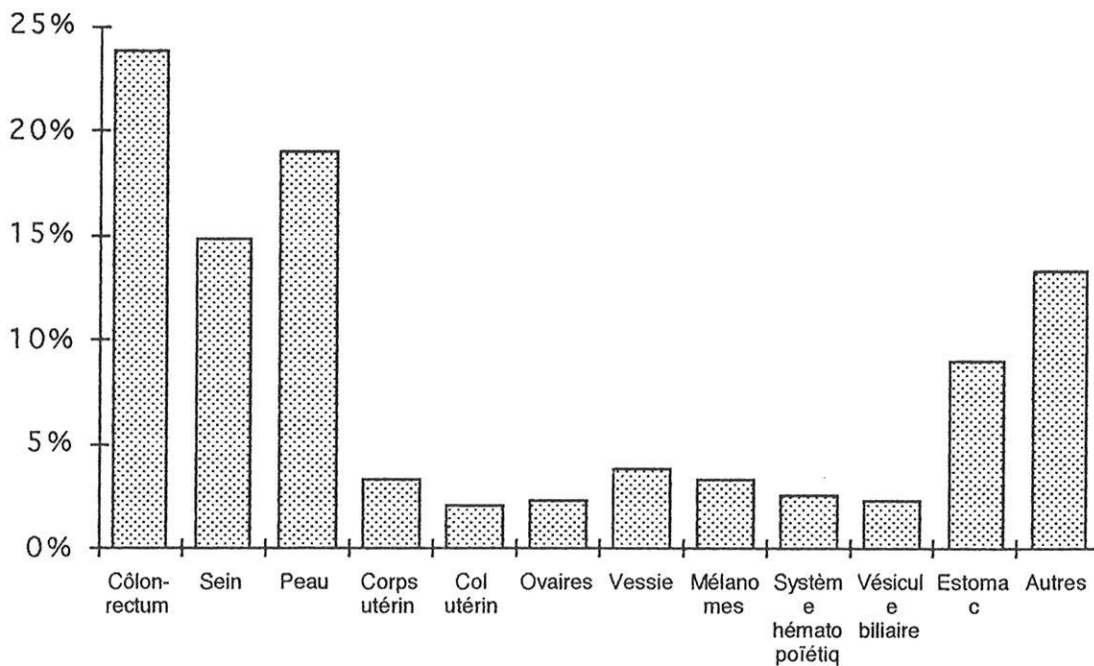


Après 75 ans

Schéma 4 : principales localisations cancéreuses chez la femme en Haute-Vienne (COPAS, (Comité de Prévention et d'Actions Sanitaires) 1989)



Entre 65 et 74 ans



Après 75 ans

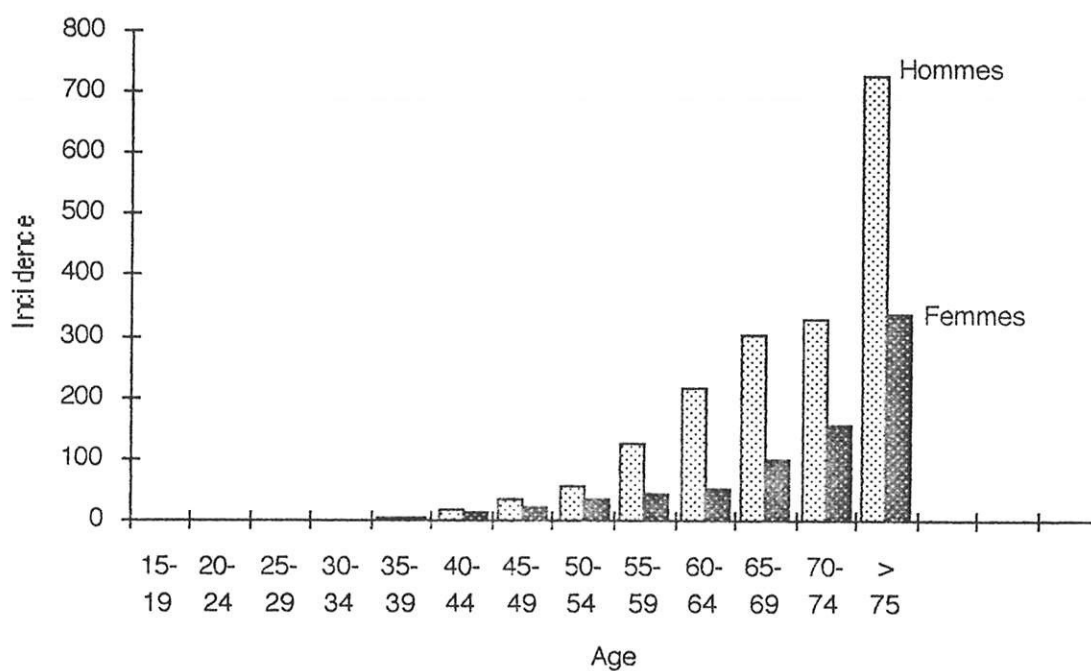


Schéma 5 : incidence des carcinomes cutanés selon les tranches d'âge chez les hommes et les femmes en Limousin (COPAS, (Comité de Prévention et d'Actions Sanitaires) 1989)

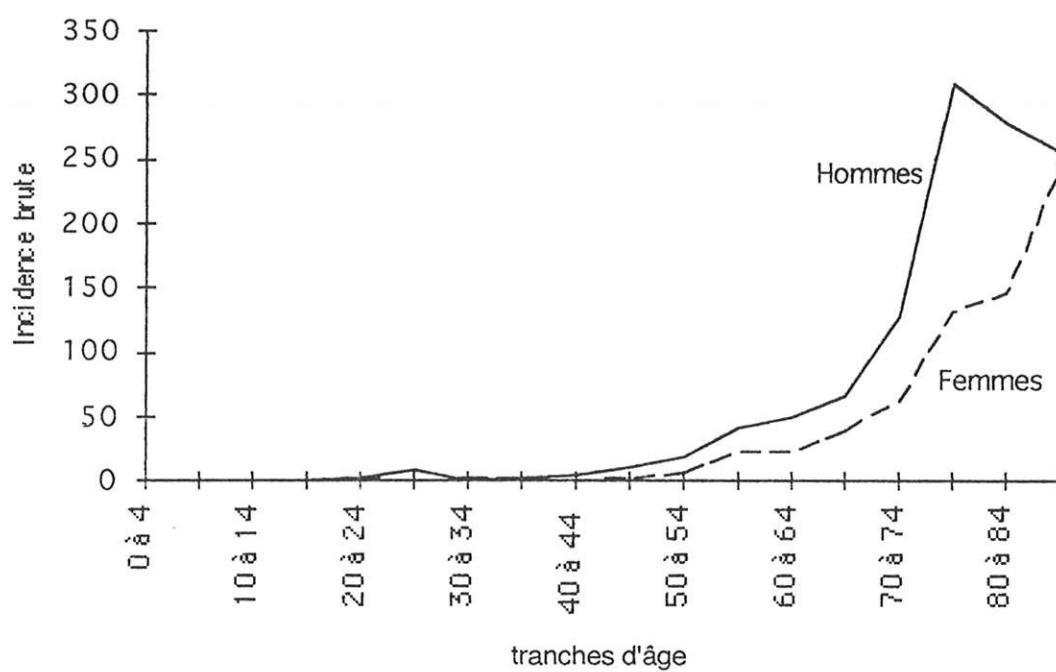


Schéma 6 : incidence par âge des carcinomes cutanés (mélanomes exclus) en Limousin (COPAS, (Comité de Prévention et d'Actions Sanitaires) 1989)

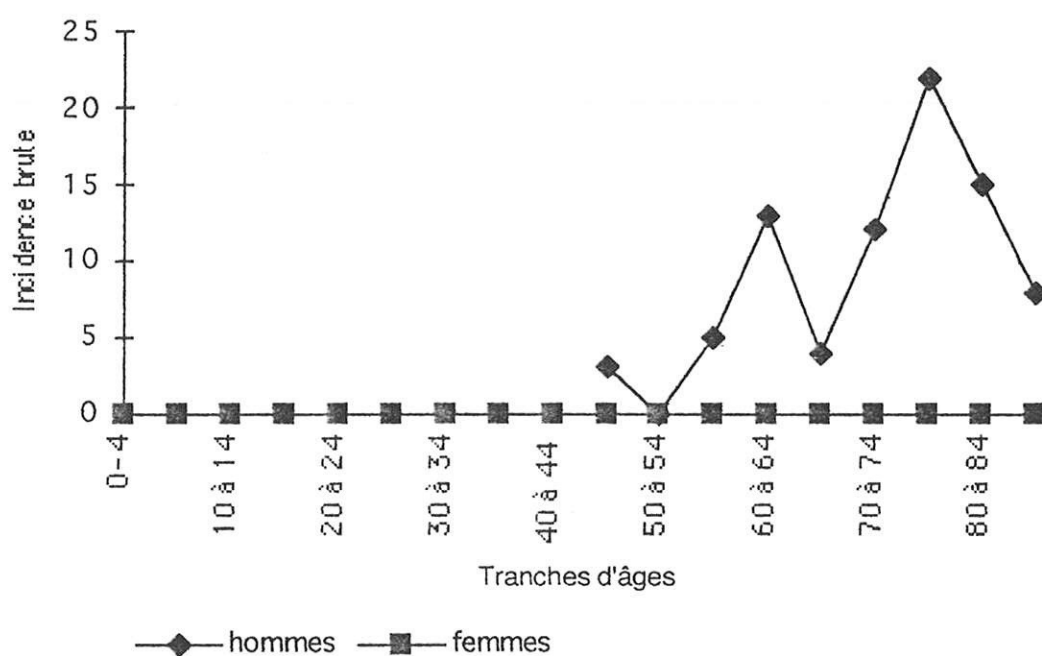


Schéma 7 : incidence par âge du cancer des lèvres en Limousin (COPAS, (Comité de Prévention et d'Actions Sanitaires) 1989)

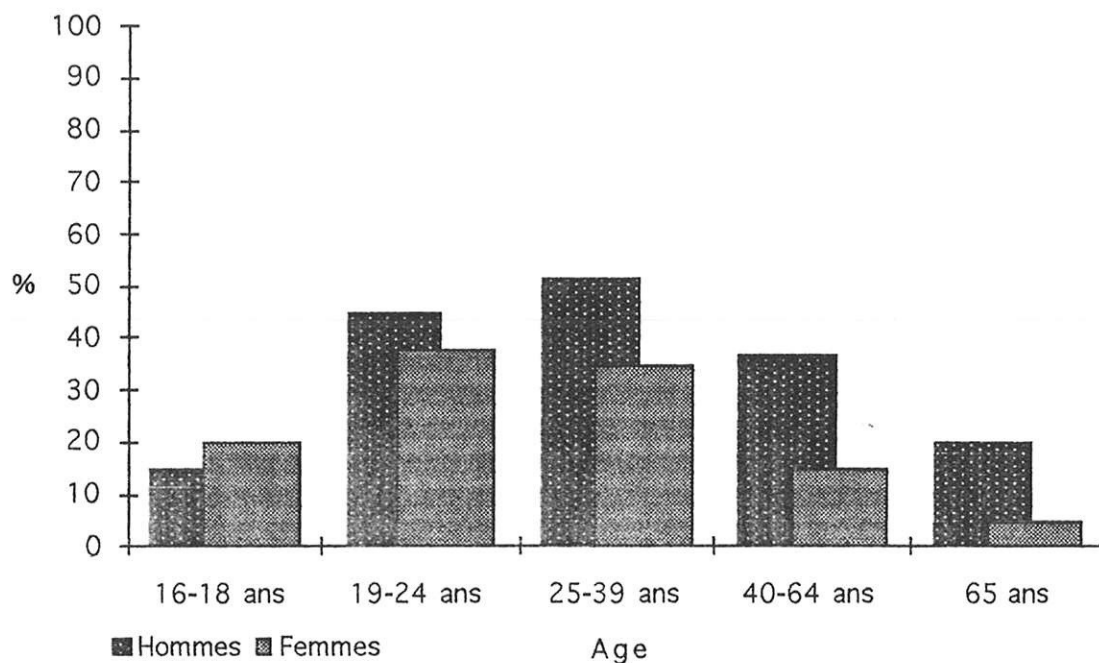


Schéma 9 : Fumeurs selon l'âge et le sexe en % (d'après le CREDES 1992).

Parmi les fumeurs, 66% sont des hommes, 34% sont des femmes.

50% des hommes et 37% des femmes consomment au moins 15 cigarettes par jour.

15% des hommes et des femmes sont des petits fumeurs avec une consommation < à 5 cigarettes par jour.

30,6% des Français fument régulièrement.

Les exploitants agricoles sont les moins nombreux à fumer avec 24% seulement de fumeurs. Les ouvriers agricoles fument plus (Cf Tableau 3).

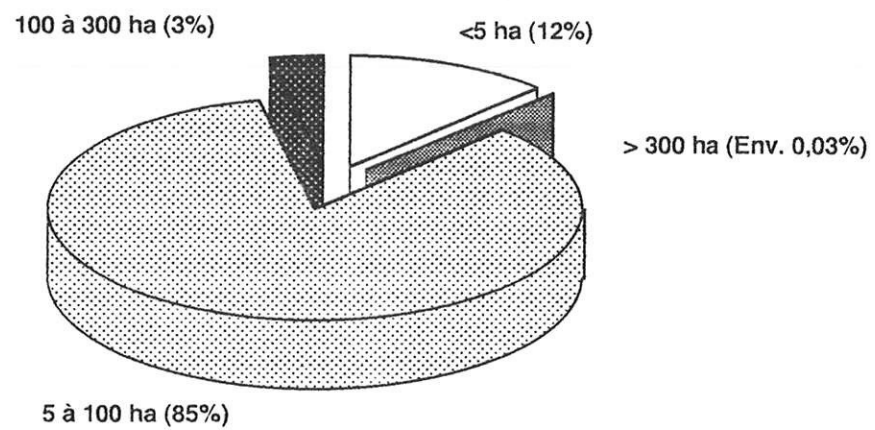


Schéma 13 : superficie agricole utilisée en Limousin (Recensement INSEE 1988). Superficie totale = 886 722 hectares (ha).

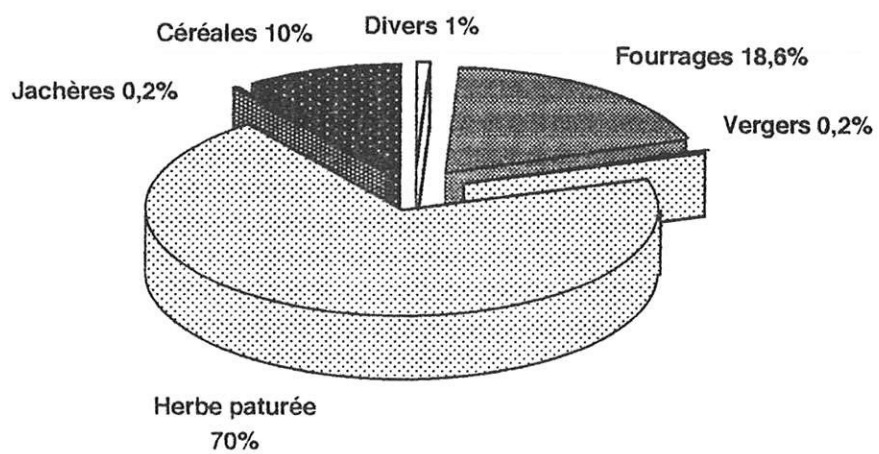


Schéma 14 : principales cultures en Limousin (Recensement INSEE de 1988).

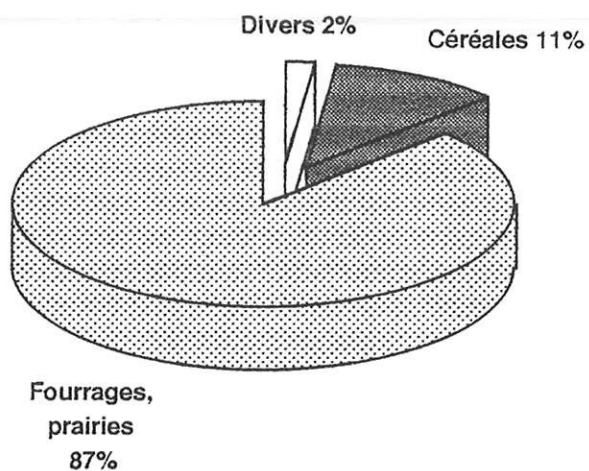


Schéma 15 : répartition de la surface du département de Haute-Vienne (Recensement INSEE 1988)

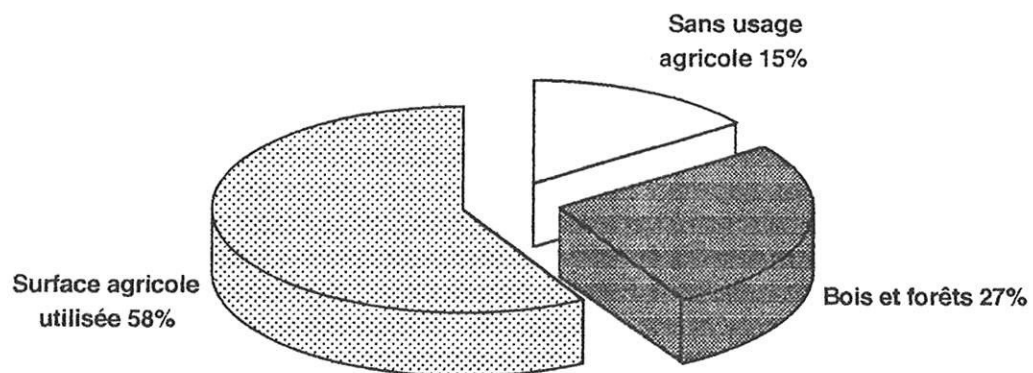


Schéma 16 : répartition de la surface agricole utilisée en Haute-Vienne (Recensement INSEE 1988)

HOPITAL UNIVERSITAIRE DUPUYTREN
Service des Urgences
et de Toxicologie Clinique

CONSULTATION DE PATHOLOGIE PROFESSIONNELLE
ET DE L'ENVIRONNEMENT

PROFESSEUR Daniel DUMONT

2 avenue Alexis Carrel
87042 LIMOGES Cedex

Limoges, le 18 janvier 1994

Madame, Monsieur,

Vous, ou l'un de vos proches, avez subi il y a quelques années une intervention chirurgicale et/ou un traitement médical pour une maladie des lèvres ou de la peau.

Il semblerait que cette maladie soit plus fréquente chez les agriculteurs et puisse être la conséquence de plusieurs facteurs :

- le tabac
- l'exposition prolongée au soleil
- l'utilisation sans trop de précautions de traitements phytosanitaires ou pour le bétail (agriculteurs)

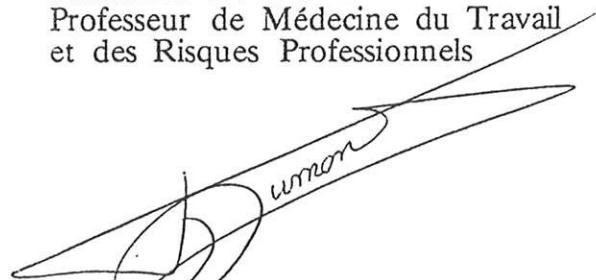
Afin de vérifier cette hypothèse, le CHU (Consultation de Pathologie Professionnelle et de l'Environnement, services d'ORL, de Radiothérapie et de Dermatologie) organise une enquête par le biais d'un questionnaire concernant statut professionnel (pour distinguer les agriculteurs), habitudes de vie et de travail envoyé aux divers patients concernés. Cette étude est réalisée uniquement par des médecins sous couvert du secret médical, les renseignements sont confidentiels et anonymes.

Pourriez-vous nous apporter votre aide en remplissant ce questionnaire et en nous le retournant dans l'enveloppe timbrée prévue à cet effet.

Il pourra ressortir de cette étude l'élaboration de conduites de prévention pouvant contribuer à diminuer le nombre de cas de cette affection.

Par avance, nous vous remercions de votre précieuse collaboration.

Professeur D. DUMONT
Professeur de Médecine du Travail
et des Risques Professionnels



Professeur D. DUMONT

Docteur M. MICHEL
DES de Médecine de Travail



QUESTIONNAIRE (à renvoyer dans l'enveloppe timbrée et à considérer pour les réponses, du temps de l'activité professionnelle si vous êtes actuellement retraité(e)).

CES QUESTIONS NOUS AIDENT À CONNAITRE VOTRE TYPE DE PEAU

Avez vous la peau :

blanche claire

mâte noire

Coups de soleil :

fréquents occasionnels rares

Bronzez vous après les coups de soleil? OUI - NON *

Bronzage :

absent léger foncé

Quelle est votre couleur de cheveux ?(avant les cheveux blancs si tel est actuellement le cas)

roux blond

chatain noir

Quelle est votre couleur d'yeux :

bleue verte claire foncée

Avez vous des "taches de rousseur"? OUI _ NON *

Si oui : depuis l'enfance? OUI _ NON *

Sont elles apparues après des coups de soleil?..... OUI _ NON *

CES QUESTIONS NOUS AIDENT À MESURER VOTRE EXPOSITION AU SOLEIL

Etes vous (étiez-vous) exposé au soleil pendant votre travail?..... OUI - NON *

Exposition solaire moyenne? (en jours par an)

moins de 50 50 à 100 plus de 100

Évit(i)ez vous le soleil quand il est haut par exemple entre midi et 16 heures? OUI - NON

Vous protég(i)ez vous du soleil?

port d'un chapeau, casquette...? OUI - NON *

port d'un maillot de corps ou d'un tricot de peau? OUI - NON *

port d'un autre vêtement? OUI - NON *

si oui, manches longues? OUI - NON *

torse nu?	fréquemment <input type="checkbox"/>	rarement <input type="checkbox"/>
Crème de protection solaire?	OUI - NON *	
Crème appliquée sur le visage?	OUI - NON *	
Crème appliquée sur le dos, les bras?	OUI - NON *	
Vous expos(i)ez vous au soleil pendant vos loisirs?	OUI _ NON *	
Si oui :	à la mer <input type="checkbox"/>	à la montagne (ou campagne) <input type="checkbox"/>

CES QUESTIONS CONCERNENT VOTRE CONSOMMATION DE TABAC

Consommez-vous, ou avez-vous consommé, du tabac (cigarettes, pipe, chique) ?..	OUI - NON *
Sous quelle(s) forme(s)?	
Cigarettes avec filtre?	OUI - NON *
Cigarettes sans filtre?	OUI - NON *
Cigarettes roulées?	OUI - NON *
pipe?	OUI - NON *
chique?	OUI - NON *
Tir(i)ez vous beaucoup sur votre cigarette?	OUI _ NON *
Conserv(i)ez vous votre cigarette pendant qu'elle se consume(ait)	
au coin de la lèvre?	OUI _ NON *
Depuis combien d'années fumez-vous ? (ou pendant combien d'années avez-vous fumé)	
.....	nombre d'années : ____
Quelle quantité de tabac?	
.....	nombre de paquets de cigarette par jour : ____
.....	nombre de paquets de tabac par jour : ____
Fum(i)ez vous en travaillant?	OUI - NON *

CES QUESTIONS CONCERNENT VOTRE MALADIE DE PEAU OU DE LÈVRE

Vers quelle année votre lésion est-elle apparue?	19 ____
Combien de temps avez-vous attendu avant de consulter?	
moins d'1 an <input type="checkbox"/>	plus d'1 an <input type="checkbox"/>
plus de 5 ans <input type="checkbox"/>	plus de 10 ans <input type="checkbox"/>

CES QUESTIONS CONCERNENT VOTRE ACTIVITÉ PROFESSIONNELLE

Quels métiers avez vous exercés et pendant quelles périodes?

métier	période
	19__ à 19__
	19__ à 19__
	19__ à 19__
	19__ à 19__

Manipulez vous des produits chimiques? OUI - NON *

Quels produits?.....

Mang(i)ez-vous pendant votre activité professionnelle à votre poste de travail?

A quel âge avez vous quitté l'école?

Avez vous travaillé tout de suite? OUI - NON *

LES QUESTIONS DES TROIS TABLEAUX QUI SUIVENT CONCERNENT PLUS PARTICULIÈREMENT LES AGRICULTEURS

Si vous avez été ou êtes agriculteur, avez vous fait ou faites vous :

de l'élevage? OUI - NON *

- veaux? OUI - NON *

- vaches? OUI - NON *

- moutons? OUI - NON *

- chèvres? OUI - NON *

- cochons? OUI - NON *

- volailles? OUI - NON *

des cultures? OUI - NON *

- céréales? OUI - NON *

si oui, lesquelles?.....

quelle surface?.....

des arbres fruitiers? OUI - NON *

si oui, est-ce (était-ce) pour la production ou est-ce (était-ce) familial?

surface plantée

des cultures sous serres? OUI - NON *
 type de culture sous serres :

Si vous av(i)ez l'une des activités précédentes, pouvez vous indiquer pendant quelle période vous avez pratiqué l'une ou l'autre :

élevage	19 _ 19
céréales	19 _ 19
arbres fruitiers	19 _ 19
serres	19 _ 19

Manipulez vous ou avez vous manipulé des produits de traitements phytosanitaires (desherbants, débroussaillants, traitements des arbres fruitiers, insecticides, fongicides, engrais ...)..... OUI - NON *

A partir de quelle année avez vous commencé à utiliser des produits pour traiter?.....

Vous souvenez vous des noms des produits que vous employiez le plus souvent? . OUI - NON *

Si oui citez les ou dites quelle était leur propriété (débroussaillant, insecticides, traitement pour le bétail..) :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Fréquence d'utilisation des produits de traitements phytosanitaires :

- 1 fois par an? OUI - NON *

- 2 à 4 fois par an? OUI - NON *

- d'avantage?..... OUI - NON *

- combien de fois par an?.....

- combien d'heures ou de jours à chaque fois?

Utilisez-vous ou avez-vous déjà utilisé des insecticides ou des herbicides pour :

le blé ...

le maïs ...

l'orge ...

l'avoine ...

le soja...

Nombre d'insecticides ou d'herbicides utilisés :

insecticides pour le bétail :

0 ... 1 ... 2 à 4 ... plus de 5 ...

insecticides pour les cultures :

0 ... 1 ... 2 à 4 ... plus de 5 ...

herbicides :

0 ... 1 ... 2 à 4 ... plus de 5 ...

CONCERNANT L'UTILISATION DES PRODUITS DE TRAITEMENTS DES CULTURES:

Dispos(i)ez vous d'un local spécialement réservé au stockage des produits toxiques? OUI - NON

Lors des manipulations de produits toxiques (transvidements, reconstitutions de produits, mélanges...), mett(i)ez-vous :

- un masque? OUI - NON *
- des gants? OUI - NON *
- une combinaison? OUI - NON *

Vous arrive(ait)-t-il de recevoir des projections de produit sur les mains, le visage ou une autre partie du corps? OUI - NON *

Si oui, vous rinc(i)ez vous ou vous lav(i)ez vous immédiatement? OUI - NON *

Av(i)ez vous des vêtements spécialement réservés pour les jours où vous manipul(i)ez les produits de traitements? OUI - NON *

Si oui, avec quelle fréquence en chang(i)ez vous?

- jamais? OUI - NON *
- tous les jours? OUI - NON *
- lorsque la période de traitement est terminée? OUI - NON *

Après utilisation de ces produits :

- vos vêtements sont-ils(étaient-ils) imprégnés de produit? OUI - NON *

si oui, les remett(i)ez-vous quand même pour une autre série de traitement, OUI - NON *

- pren(i)ez vous une douche? OUI - NON *
- si oui, en fin de journée ou de suite après le traitement?
- vous lav(i)ez vous les mains? OUI - NON *

CONCERNANT LE MODE D'UTILISATION DES PRODUITS DE TRAITEMENTS:

- Vous serv(i)ez vous d'un sulfateur à dos d'homme? OUI - NON *
- Vous serv(i)ez-vous d'une pompe à pression? OUI - NON *
- Vous serv(i)ez vous d'un tracteur avec un sulfateur? OUI - NON *
- Si oui, sulfateur à jet :
- porté? OUI - NON *
- projeté? OUI - NON *
- Votre tracteur a-t-il (avait-il) une cabine? OUI - NON *
- Si oui, la mainten(i)ez-vous fermée pendant les traitements? OUI - NON *
- Trait(i)ez-vous même s'il y a du vent? OUI - NON *
- Transpir(i)ez-vous beaucoup? OUI - NON *
- Av(i)ez-vous l'habitude de vous essuyer :
- le visage? OUI - NON *
- la bouche? OUI - NON *
- avec un mouchoir? OUI - NON *
- avec la main? OUI - NON *
- Pendant ces traitements :
- fum(i)ez-vous? OUI - NON *
- buv(i)ez-vous? OUI - NON *
- mang(i)ez-vous? OUI - NON *

BIBLIOGRAPHIE

Abate, C., L. Patel, et al. (1990). "Redox regulation of Fos and Jun DNA-binding activity in vitro." Science **249**: 1157-1161.

Aizu, E., S. Yamamoto, et al. (1990). "Differential effects of various skin tumor promoting agents on prostaglandin E2 release from primary cultures of mouse epidermal cells." European Journal of Pharmacology **182**: 19-28.

Aldaz, C. M., D. Trono, et al. (1989). "Sequential trisomization of chromosomes 6 and 7 in mouse skin premalignant lesions." Molec Carc **2**: 22-26.

Astrup, E. G. and J. E. Paulsen (1981). "Changes in epidermal polyamine biosynthesis and specific activity of DNA following a single application of 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate to hairless mouse skin." Carcinogenesis **2**: 545-551.

Axelrod, M., D. Serafin, et al. (1989). "Ultraviolet light and free radicals : an immunologic theory of epidermal carcinogenesis." Plastic and Reconstructive Surgery **86**: 582-593.

Axelson, O. (1987). "Pesticides and cancer risks in agriculture." Med. Onc. and Tumor Pharmacother. **4**: 207-217.

Bacher, N., Y. Zisman, et al. (1991). "Isolation and characterization of PKC-L, a new member of the protein kinase C related gene family specifically expressed in lung, skin and heart." Molec Cell Biol **11**: 126-133.

Balarajan, R. (1988). "Malignant lymphomas in agricultural and forestry workers in England and Wales." Public Health **102**: 585-592.

Ballantyne, B. and T. C. Marss (1992). Clinical and experimental toxicology organophosphates and carbamates.

Balmain, A., M. Ramsden, et al. (1984). "Stages of carcinogenesis : activation of the mouse cellular Harvey-ras gene in chemically induced benign skin papillomas." Nature **307**: 658-660.

Beral, V. and N. Robinson (1981). "The relationship of malignant melanoma, basal and squamous skin cancers to indoor and outdoor work." Br J Cancer **44**: 886-891.

Bianchi, A. B., C. M. Aldaz, et al. (1990). "Nonrandom duplication of the chromosome bearing a mutated Ha-ras-1 allele in mouse skin tumors." Proc Natn Acad Sci USA **87**: 6902-6906.

Bishop, C. M. and A. H. Jones (1981). "Non hodgkin lymphoma of the scalp in workers exposed to dioxins." Lancet **8246**: 369.

Bisset, D. L., R. Chatterjee, et al. (1990). "Photoprotective effect of superoxyde-scavenging antioxidants against ultraviolet radiation-induced chronic skin damage in the hairless mouse." Photodermatol. photoimmunol. photomed. **7**: 56-62.

Blair, A. (1982). "Cancer risk associated with agricultural epidemiologic evidence." Basic Life sciences **21**: 93-111.

Blair, A. (1982). "Cancer risks associated with agriculture : epidemiologic evidence." Environmental epidemiology branch
National cancer institute **20205**: 93-111.

Blair, A. (1990). "Herbicides and non hodgkin's lymphoma : new evidence from a study of Saskatchewan farmers." JNCI **82**: 544-545.

Blair, A. and S. H. Zahm (1993). "Patterns of pesticide use among farmers : implications for epidemiological research." Epidemiology resources Inc. **14**: 55-62.

Blair, A., S. H. Zahm, et al. (1992). "Clues to cancer etiology from studies of farmers." Scand. J. Work Environ Health **18**: 209-215.

Blair, A. and S. H. Zham (1991). "Cancer among farmers." Occup. Med. **6**: 335-354.

Blair, H. M., KP Cantor, L Burmeister, K Wiklund (1985). "Cancer among farmers : a review." Scand. J. work enviro health **11**: 397-407.

Blondel, J. M. (1990). "Problems encountered in the design of epidemiologic studies of cancer in pesticide users." Med. Lav. **81**: 524-529.

Bond, G. G. and R. Rossbacher (1993). "A review of potential human carcinogenicity of the chlorophenoxy herbicides MCPA, MCPP, and 2,4DP." Br J Ind Med **50**: 340-348.

Bonderf, J. and E. Fournier (1983). Les produits antiparasitaires à usage agricole. Paris, Lavoisier.

Bonnin-Clément, M. B. (1994). Evaluation générale des risques liés à l'usage des pesticides en Limousin. Faculté de Médecine de Limoges.

Borello, S., A. Seccia, et al. (1984). "Protective enzymes in human epidermal carcinomas and psoriasis." Arch Derm Res **276**: 338-340.

Bowden, G. T., G. Hohneck, et al. (1977). "DNA excision repair in ultraviolet-irradiated normal and malignantly transformed epidermal cell cultures." Cancer Res **37**: 1611-1617.

Bowera, G. T., D. P. Duffield, et al. (1982). "Premalignant and neoplastic skin lesions associated with occupational exposure to "tarry" byproducts during manufacture of 4,4' bipyridine." Br J Int Med **39**: 76-81.

Brown, K., M. Quintanilla, et al. (1986). "V-ras genes from Harvey and BALB murine sarcoma viruses can act as initiators of two-stage mouse skin carcinogenesis." Cell **46**: 447-456.

Brownson, R. C. and J. S. Reif (1988). "A cancer registry based study of occupational risk for lymphoma, multiple myeloma and leukemia." Int J Epidemiol **17**: 27-32.

Brownson, R. C., J. S. Reif, et al. (1989). "Cancer risks among Missouri farmers." Cancer **64**:

Burmeister, L. F. (1981). "Cancer mortality in Iowa farmers, 1971-1978." JNCI. **66**: 461-464.

Cabrera - Juarez, E. (1981). "Oxidative stress." Mutat Res **83**: 301-306.

Casarett and Doull's (1991). "Toxicology; the basic science of poisons." **5**: 127-200.

Castagna, M., Y. Takai, et al. (1982). "Direct activation of calcium activated phospholipid-dependant protein kinase by tumor promoting phorbol esters." J Biol Chem **257**: 7847-7851.

CFES, (Comité Français d'Education pour la Santé. (1992). "Le tabac, données récentes sur l'attitude et le comportement des Français." La lettre du CFES **1**:

Cleaver (1968). "Defective repair replication DNA in xeroderma pigmentosum." Nature **218**: 652.

Cooke, K., D. Skegg, et al. (1984). "Socio economic status , indoor and outdoor work and malignant melanoma." Int Journ Cancer **34**: 57-62.

COPAS, (Comité d'Organisation, de Prévention et d'Actions Sanitaires) (1989). Registre des cancers région Limousin.

CREDES, (Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé) (1992). "Le tabagisme, un défi au danger." Echos de la santé **8**: 1-4.

Danno, e. A. (1984). "role of oxygen intermediates in UV induced epidermal cell injury." J Investig Derm **83**: 166.

DiGiovani, J. (1992). "Multistage carcinogenesis in mouse skin." Pharmac Ther **54**: 63-128.

Elder, J. T. (1990). "cHa-ras and UV photocarcinogenesis. Do rays raise "ras"?" Arch Dermatol **126**: 379-382.

Enstrom, J. (1980). "Cancer mortality among mormons in California during 1968-1975." JNCI **65**: 1073-1082.

Erikson, M., L. Hardell, et al. (1981). "Soft tissu sarcomas and exposure to chemical substances. A case referent study." Br Ind J M **38**: 27-33.

Farber, E. (1984). "Cellular biochemistry of the stepwise development of cancer with chemicals." Cancer res. **44**: 5463-5474.

Findlay (1928). "Ultraviolet light and skin cancer." lancet **2**: 1070.

Finen, M., M. Herdman, et al. (1985). "Distribution and subcellular localisation of drugs metabolism enzymes in the skin." Br. Derm. **113**: 713-721.

Flodin, U., M. Fredriksson, et al. (1988). "Chronic lymphatic leukaemia and engine exhausts, fresh wood, and DDT : a case referent study." Br J Ind Med **45**: 33-38.

Forbes, e. A. (1981). "Photocarcinogenesis in hairless mice : dose response and the influence of dose delivery." photochem photobiol **34**: 361.

Fowlis, D. J., K. C. Flanders, et al. (1992). "Discordant TGF- β 1 RNA and protein localization during chemical carcinogenesis of the skin." Cell Growth and Diff **3**: 81-91.

Franceschi, S., F. Barbone, et al. (1993). "Cancer risk in farmers : results from a multi-site case-control study in North-Eastern Italy." Int. J. Cancer **53**: 740-745.

Gallagher, R. P., J. J. Spinelli, et al. (1983). "Allergies and agricultural exposures as risk factor for multiple myeloma." Br J Cancer **48**: 853-857.

Garett, M., H. Stack, et al. (1992). Genotoxic and carcinogenic potential of anticholinesterase. Clinical and experimental toxicology of organophosphates and carbamates. 223-237.

Gasiewicz, T. (1991). "Handbook of pesticides toxicology." **18**: 1217-1243.

Gelehrter, T. D. and F. S. Collins (1992). Gènes et cancers. Principes de génétique moléculaire et médicale. Pradel, ed. 229-252.

Gerrish, K. E. and H. L. Gensler (1993). "Prevention of photocarcinogenesis by dietary vitamin E." Nutri. Cancer **19**: 125-133.

Giles, G. G., J. N. Liekiss, et al. (1984). "Myeloproliferative and lymphoproliferative disorders in Tasmania, 1972-80 : occupational and familial aspects." JNCI **72**: 1233-1240.

Gill, R. D., B. E. Butterworth, et al. (1991). "Relationship between DNA adduct formation and unscheduled DNA synthesis in cultured mouse epidermal keratinocytes." Envir molec Mutagenesis **18**: 200-206.

Gold, E., G. L., et al. (1979). "Risk factor for brain tumor in children." Am J Epidemiol **109**: 309-319.

Grosshans (1989). "Les épithéliomas cutanés." Encyclopédie médico chirurgicale Dermatologie: **12750 A 10**.

Gunnarsdottir, H. and V. Rafnsson (1991). "Cancer incidence among Icelandic farmers 1977-1987." Scand. J. Soc. Med. **19**: 170-173.

Guyton, K. Z., P. Bhan, et al. (1991). "Free radical derived quinone methide mediates skin tumor promotion by butylated hydroxytoluene hydroperoxide : expanded role for electrophiles in multistage carcinogenesis." Proc Natl Acad Sci USA **88**: 946-950.

Haguenoer, J. M., S. Cordier, et al. (1990). "Occupational risk factors for upper respiratory tract and upper digestive tract cancer." Br J Ind Med **47**: 380-383.

Hamanaka, H., Y. Miyashi, et al. (1991). "Lowered Cu,Zn-superoxide dismutase activity in human malignant skin tumors." The Journal of Dermatology **18**: 258-261.

Hayes, W. and E. Laws (1991). General principes, classes of pesticides.

Hearn, C. E. D. and W. Keir (1971). "Nail damage in spray operators exposed to paraquat." Br J Ind Med **28**: 399-403.

Hessel, L., J. Grasser, et al. (1985). Géo-épidémiologie des cancers chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Limoges,

Hoar, S. K., A. Blair, et al. (1986). "Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft tissu sarcoma." J Am Med Assoc **256**: 1141-1147.

Hoffman, D. (1978). "Polynuclear aromatic hydrocarbones and tobaco carcinogenesis." **1**: 85-117.

Hoffman, D. and S. Hecht (1990). "Advances in tobacco carcinogenesis." Chemical carcinogenesis and mutagenesis **1Vol/604p**:

Hoffman, D. and E. Wyndler (1971). "A study of tobacco carcinogenesis tumor initiation, accelerator and promoting of condensate fractions cancer." Cancer **28**:

Hoover, R. and J. Fraumeni (1975). "Cancer mortality in US countries with chemical industries." Envir. Res. **9**: 197-207.

Howard, J. K. (1979). "A clinical survey of paraquat formulation workers." Br J Ind Med **36**: 220-223.

Huff, J. E., A. G. Salmon, et al. (1991). "Long term carcinogenesis studies on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxine and hexachlorodibenzo-p-dioxines." Cell Biol Toxicol **7**: 67-94.

Husain, Z., Q. Yang, et al. (1990). "cHa-ras proto-oncogene." Arch Dermatol **126**: 324-330.

INSEE (1988). "Recensement de la population. Etude des conditions de vie."

INSEE (1990). "Recensement de la population, France metropolitaine et régions."

INSEE (1990). "Recensement de la population; démographie, société."

JNCI (1972). JNCI **48**: 33-49.

Jordan-Simpson, D. A., M. E. Fair, et al. (1990). "Canadian farm operator study : methodology." Health Reports **2**: 141-155.

Klein-Szanto, A., C. Conti, et al. (1991). Skin and oral mucosa. Handbook of toxicologic pathology. Academic press. **11**: 165-187.

Kligman, Grove, et al. (1986). "Topical tretinoin for photoaged skin." J Am Acad Derm **15**: 386.

Kyle, M. and J. Farber (1991). Biochemicals mechanisms of toxic cell injury. Handbook of toxicology pathology. Philadelphia, Academic Press. **6**: 71-89.

La Vecchia, C., E. Negri, et al. (1989). "Occupation and lymphoid neoplasms." Br J Cancer **60**: 385-388.

Leonard, A. (1990). "Les mutagènes de l'environnement et leurs effets biologiques." 158-178.

Li, W. M. (1984). "Premalignant skin lesion associated with occupational exposure during the manufacture of herbicide paraquat." Derm Clinica 2: 1-8.

Li, W. M. (1984). "The role of pesticides in human skin disease." Int J Derm 25: 295-297.

Lindqvist, C. (1979). "Risk factors in lip cancer : a questionnaire survey." Am J Epidemiol 109: 521-530.

Lowe, N., A. K. Verma, et al. (1978). "Ultraviolet light induces epidermal ornithine decarboxylase activity." J Invest Derm 71: 417-418.

Luchtrath, H. (1983). Cancer Res Clin Onc 173-182.

Maronpot, R. (1991). Chemical carcinogenesis. Handbook of toxicologic pathology. Academic press. 1/1080p: 91-127.

Martin , R., S. Denyer, et al. (1987). "Skin metabolism of topically applied compounds." Int J Pharm 39: 23-32.

Matsui, M. S. and V. A. Deleo (1991). "Longwave ultraviolet radiation and promotion of skin cancer." Cancer cells 3: 8-12.

Matthews, M. L. V., L. E. Dougan, et al. (1984). "Interpersonnal linkage among Hodgkin's disease patients and controls in Western Australia." Cancer 54: 2571-2579.

Mehmet and Rozengurt (1991). "Regulation of c-fos in swiss 3T3 cells : an interplay of multiple signal transduction pathways." Br Med Bull 47: 76-86.

Melikian, A. (1986). "Effects of the carcinogenes catechol on metabolism and DNA formation by B(a)P in mouse skin in vivo." Carcinogenesis 7: 9-15.

Mohtashampur, E., A. Mohtashampur, et al. (1990). "Comparative carcinogenicity of cigarette mainstream and sidestream smoke condensates on the mouse skin." J Cancer Res. Clin. Oncol 116: 604-608.

Moller, J. (1983). "Cancer risk among Danish male seventh-day adventists and other temperance society members." JNCI **70**: 1011-1014.

Moser, G. J., C. L. Robinette, et al. (1993). "Characterization of skin tumor promotion by mirex: structure activity relationships, sexual dimorphism and presence of Ha-ras mutations." Carcinogenesis **14**: 1155-1160.

Mufson, R. A. (1984). The relationship of alterations in phospholipid metabolism to the mechanism of action of phorbol ester tumor promoters. Mechanisms of tumor promotion, cellular responses to tumor promoters. T. J. Slaga. CRC Press. **4**: 109-117.

Newcombe, D. (1992). The Lancet **339**: 539-541.

Nishida, M. Takagi, et al. (1981). J Gen Microbiol **27**:

O'Brien, T. G. (1976). "The induction of ornithine decarboxylase as an early possibly obligatory event in mouse skin carcinogenesis." Cancer Res **36**: 2644-2653.

Okhuma, N., S. Kajita, et al. (1987). "Superoxide dismutase in epidermis : its relation to keratinocyte proliferation." J Dermatol **14**:

Olsson, H. and L. Brandt (1981). "Non hodgkin's lymphoma of the skin and occupational exposure to herbicides." The Lancet **579**:

Osada, S., K. Mizuno, et al. (1990). "A phorbol ester receptor/protein Kinase, nPKC η , a new member of the protein kinase C family predominantly expressed in lung and skin." J Biol Chem **265**: 22434-22440.

Osterlind, A. (1993). "Cancer and UV-radiation." Pharmacol. tox. **72**: 67-68.

Paldy, A., N. Puskas, et al. (1988). "Pesticide use related to cancer incidence as studied in rural district of Hungary." The Science of the Total Environment **73**: 229-244.

Paldy, A., N. Puskas, et al. (1987). "Cytogenetics studies on rural populations exposed to pesticides." Muta Res **187**: 127-132.

Pearce, N. and J. S. Reif (1990). "Epidemiologic studies of cancer in agricultural workers." American Journal of industrial Medicine **18**: 133-148.

Pearce, N. E., R. A. Sheppard, et al. (1986). "Leukaemia among New Zealand agricultural workers-A cancer registry based study." Am J Epidemiol **124**: 402-409.

Perera, F. P., P. Boffetta, et al. (1989). "What are the major carcinogens in the etiology of human cancer." Important adv oncol **249**: 65.

Persson, B. and M. Dahlander (1989). "Malignant lymphomas and occupational exposures." Br J Ind Med **46**: 516-520.

Petersen, G. and S. Milhan (1980). "Occupational mortality in the state of California; 1959-1961." Md NIOSH

Poland, A., D. Smith, et al. (1971). "A health survey of workers in a 2,4D and 2,4,5T plant." Archiv Environ Health **22**: 316-327.

Ratnam, K. V. (1990). "Cutaneous carcinogenesis : a review of recent advances in pathogenesis." An Acad Med **19**: 219-222.

Reeve, V. E., M. Bosnic, et al. (1990). "Effect of ultraviolet radiation and UVB-absorbing sunscreen ingredients on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-initiated skin tumorigenesis in hairless mice." Photodermatol. photoimmunol. photomed. **7**: 222-227.

Reif, J., N. Pearce, et al. (1989). "Cancer risks in New Zealand farmers." International journal of epidemiology **18**: 768-774.

Reiners, J. J., A. Cantu, et al. (1993). "Differential copromoting activities of alpha, beta and gamma interferons in the murine skin two stage carcinogenesis model." Carcinogenesis **14**: 367-372.

Robbe-Durand, P., Ed. (1992). Index phytosanitaire. Paris,

Ruggeri, B., J. Caamano, et al. (1991). "Alterations of p53 tumor supressor gene during mouse skin tumor progression." Cancer Res **51**: 6615-6621.

Safiotti (1985). Tumor enhancement factors and mechanisms in the hamster respiratory tract carcinogenesis. Carcinogenesis model. New York, **1**: 63-92.

Schaefer, H. and C. Filaquier (1992). "Le métabolisme cutané." Pathol biol. **40**: 196-204.

Schmieder, G. J., T. Yoshikawa, et al. (1992). "Cumulative sunlight exposure and the risk of developing skin cancer in Florida." J dermatol surg oncol **18**: 517-522.

Schuermann and Neuberger (1989). "The leucine repeat motif in fos protein mediates complex formation with Jun/AP-1 and is required for transformation cell." Cell **56**: 507-516.

Scotto, J. and J. Fraumeni (1982). Skin cancer, other than melanoma. Cancer epidemiology and prevention; Ed W B Saunders; 1 Vol : 996-1011.

Setlow (1969). "Evidence that xeroderma pigmentosum cells do not perform the first step in the repair of ultraviolet damage to their DNA." Proc Natl Acad Sci USA **64**: 1035.

Settimi, L., P. Boffetta, et al. (1990). "Epidemiologic study for the evaluation of the cancerogenic risk associated with pesticides." Med. Lav. **81**: 494-498.

Shah, G., R. Ghosh, et al. (1993). "Mechanism of induction of c-fos by UVB in mouse JB6epidermal cells." Cancer Research **53**: 38-45.

Shukla, Y., M. Antony, et al. (1990). "Carcinogenic activity of a carbamate fungicide, mancozeb on mouse skin." Cancer letters **53**: 191-195.

Smith, A. H. and M. N. Bates (1989). "Epidemiological studies of cancer and pesticide exposure." American chemical society **13**: 208-222.

Soussi, T. (1993). "Le rôle du gène p53 dans les tumeurs malignes humaines." Revue du praticien **43**: 2531-2535.

Spitzer (1975). "The occupation of fishing as a risk factor in the cancer of the lip." New England J Med **293**:

Srikrishna, V., J. E. Riviere, et al. (1992). "Cutaneous toxicity and absorption of paraquat in porcine skin." Toxicol Appl Pharmacol **115**: 89-97.

Stark, A. D., H.-G. Chang, et al. (1990). "A retrospective cohort study of cancer incidence among New York state farm bureau members." Arch. Envir. Health **45**: 155-162.

Suarez-Valera, M. M., A. L. Gonzales, et al. (1992). "Non-melanoma skin cancer : an evaluation of risk in terms of ultraviolet exposure." European journal of epidemiology **8**: 838-844.

Sykes, J., F. J. McCormac, et al. (1978). "A preliminary study of the superoxide dismutase content of some human tumors." Cancer res **38**: 2759-2762.

Tauber, U. (1989). "Drug metabolism in the skin in transdermal drug delivery." Drug pharmacol SCI **35**:

Trush, M. and T. Kensler (1981). "Oxidativ stress . Oxidants and antioxidants." Ed Academicpress **11**: 277-292.

Tseng, W. P. (1977). Environ Health persp **19**: 109-119.

Tseng, W. P., H. M. Chu, et al. (1968). "Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiïwan." JNCI **40**:

Unger, M. and J. Olsen (1980). "Organochlorine compounds in the adipose tissue of deceased patients with and without cancer." Envir Res **23**: 257-263.

Vainio, H. (1991). "Meating repport: occupational exposure in insecticide application and some pesticides." Envr J Cancer **27**: 284-289.

Valentin, M. (1978). Travail des hommes et des savants oubliés. Paris,

Vineis and Terracini (1987). "Phenoxy herbicides and soft tissue sarcomas in female rice weeders." Scand J Work Envir Health **13**: 9-17.

Wang, J. D., W. E. Li, et al. (1987). "Occupationnal risk and development of premalignant skin lesions among paraquat manufacturers." Br J Ind Med **44**: 196-200.

Wei, L., H. Wei, et al. (1993). "Sensitivity to tumor promotion of sencar and C57BL/6J mice corelates with oxidative events and DNA damage." Carcinogenesis **14**: 841-847.

Whitaker, C. J., W. R. Lee, et al. (1979). "Squamous cell skin cancer in the North-West of England, 1967-69, and its relation to occupation." British journal of industrial medicine **36**: 43-51.

Wiklund, K. (1983). "Swedish agricultural workers; a group with a decreased risk of cancer." Cancer **51**: 566-568.

Wiklund, K., J. Dich, et al. (1989). "Risk of cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture." British Journal of industrial medicine **46**: 809-814.

Wiklund, K. and L. E. Holm (1986). "Trends in cancer risks among Swedish agricultural workers." JNCI **77**: 657-664.

Williams, G. M. and J. H. Weisburger (1991). Chemical carcinogenesis. Toxicology. Casarett and Doull. New York, Pergamon Press. 127-200.

Wood and Polissar (1987). "Soft tissue sarcoma and non Hodgkin's lymphomas in relation to phenoxy herbicide and chlorinated phenol exposure in Western Washington." JNCI **78**: 899-910.

Wright, W., J. Peters, et al. (1983). "Organic chemicals and malignant melanoma." Am J Ind Med **4**: 577-581.

Xue, S. (1987). "Health effects of pesticides : a review of epidemiologic research from the perspective of developing nations." Am J of Ind Med **12**: 269-279.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	12
HISTORIQUE.....	14
REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	18
1. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES INTERNATIONALES	18
1.1. RAPPEL ANATOMOCLINIQUE.....	18
1.1.1. Carcinomes basocellulaires.....	18
1.1.1.1. Type de description : l'ulcus rodens.....	18
1.1.1.2. Formes anatomocliniques.....	19
1.1.1.3. Formes topographiques.....	20
1.1.1.4. Evolution, éléments du pronostic.....	21
1.1.2. Carcinomes spinocellulaires.....	22
1.1.2.1. Description type.....	22
1.1.2.2. Formes morphologiques.....	22
1.1.2.3. Formes topographiques.....	23
1.1.2.4. Formes étiologiques particulières.....	24
1.1.2.5. Évolution et facteurs pronostiques.....	24
1.2. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES CARCINOMES CUTANÉS DANS LA POPULATION GÉNÉRALE.....	25
1.2.1. Incidence des carcinomes cutanés.....	25
1.2.2. Répartition.....	26
1.2.2.1. Age.....	26
1.2.2.2. Sexe.....	28
1.2.2.3. Siège des lésions.....	28
1.3. MISE EN ÉVIDENCE D'UN RISQUE RELATIF ÉLEVÉ DE CARCINOMES CUTANÉS CHEZ LES AGRICULTEURS.....	30
1.4. INCRIMINATION DE LA MANIPULATION DES PESTICIDES COMME FACTEUR DE RISQUE DE CARCINOMES CUTANÉS CHEZ LES AGRICULTEURS.....	33
2. BASES PHYSIOLOGIQUES ET MÉCANISMES D'ACTION DES TOXIQUES	35
2.1. RAPPEL DE L'HISTOLOGIE CUTANÉE.....	35
2.1.1. L'épiderme.....	35
2.1.2. Le derme.....	36
2.1.3. L'hypoderme.....	37
2.1.4. Les lèvres.....	37

2.2. ÉQUIPEMENT ENZYMATIQUE DE LA PEAU	37
2.2.1. Réactions d'oxydation	38
2.2.2. Réactions de réduction	39
2.2.3. Réactions d'hydrolyse	39
2.2.4. Réactions de conjugaison	39
2.3. FACTEURS INFLUENÇANT LE MÉTABOLISME CUTANÉ	40
2.3.1. La structure cutanée	40
2.3.2. L'absorption transcutanée	41
2.3.2.1. Constitution variable de la peau en fonction de la topographie	41
2.3.2.2. État physique de la peau	41
2.3.2.3. Caractéristiques physico-chimiques du produit	41
2.3.3. Facteurs d'induction et d'inhibition enzymatiques	41
2.3.4. Autres facteurs	42
2.4. FACTEURS CONTRÔLANT LA CROISSANCE CELLULAIRE	42
3. CANCÉROGÈNESE CUTANÉE	44
3.1. GÉNÉRALITÉS	44
3.2. ÉTAPES CLASSIQUES DE LA CANCÉROGÈNESE	46
3.2.1. L'initiation	46
3.2.1.1. Action génique des initiateurs	47
3.2.1.2. Cellules cibles pour les initiateurs	48
3.2.2. La promotion	48
3.2.2.1. Modifications cellulaires entraînées par les promoteurs cutanés	49
3.2.2.2. Modifications biochimiques et moléculaires	50
3.2.2.3. Action sur le système oxydatif	51
3.2.2.4. La sélection cellulaire au cours de la promotion	51
3.2.2.5. Les facteurs capables de modifier la promotion	52
3.2.3. La progression	53
3.2.3.1. Modifications génétiques accompagnant la progression tumorale	53
3.3. RAPPELS GÉNIQUES ET GÉNÉTIQUES	54
3.3.1. Généralités	54
3.3.2. Gènes et oncogènes	55
3.3.2.1. Fonction des proto-oncogènes	57
3.3.2.2. Activation des proto-oncogènes	58
3.3.2.3. Activation oncogénique dans la cancérologie chimique	59
3.3.2.4. Gènes tumoraux suppresseurs et cancérogènes	59
3.4. HYPOTHÈSES ET MODES D'ACTION DES CANCÉROGÈNES CHIMIQUES	61
3.4.1. Hypothèse mutationnelle	62
3.4.1.1. Interaction des cancérogènes chimiques géno- toxiques avec leurs cibles cellulaires	63
3.4.2. Hypothèse non mutationnelle	63
3.4.2.1. Aberrations chromosomiques	63
3.4.2.2. Mécanisme d'amplification génique	64
3.4.3. L'hypothèse épigénétique	64
3.4.3.1. Altération de la méthylation des gènes	64
3.4.3.2. Blocage de différenciation	65
3.4.3.3. La communication intercellulaire	65
3.4.3.4. Hormones	66
3.4.3.5. La mitogenèse	66
3.4.4. L'hypothèse virale	66
3.4.4.1. Virus exogènes à DNA et RNA	66
3.4.4.2. Séquences provirales endogènes	67

4.FACTEURS DE RISQUE-FACTEURS ÉTIOLOGIQUES DES CANCERS CUTANÉS	68
4.1. LES FACTEURS CONSTITUTIONNELS.....	68
4.1.1. La race.....	68
4.1.2. Le phototype.....	68
4.1.3. Le sexe.....	69
4.1.4. Des circonstances favorisantes congénitales.....	69
4.1.4.1. Le xéoderma pigmentosum.....	69
4.1.4.2. La naevomatose basocellulaire.....	69
4.1.4.3. Le naevus sébacé de Jadassohn.....	69
4.1.5. Autres facteurs favorisants.....	69
4.1.5.1. Les carcinomes post radiothérapeutiques.....	69
4.1.5.2. Les carcinomes post traumatiques.....	70
4.1.5.3. Les carcinomes professionnels.....	70
4.2. LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.....	70
4.2.1. Le tabac.....	70
4.2.1.1. La fumée de cigarette : généralités.....	70
4.2.1.2. Les composés cancérigènes de la fumée de tabac.....	71
4.2.1.3. Les kératoses tabagiques.....	73
4.2.2. Le rayonnement ultraviolet.....	73
4.2.2.1. Lésions directes induites par les UV.....	74
4.2.2.2. Les radicaux libres.....	75
4.2.2.3. Les "sunburn cells".....	77
4.2.2.4. Les cellules de Langerhans.....	78
4.2.2.5. Action sur les gènes.....	78
4.2.2.6. Autres actions des UV.....	80
4.2.2.7. Voies de recherche.....	81
4.3. L'HYPOTHÈSE CHIMIQUE.....	83
4.3.1. Lien entre métabolisme cutané et cancérogenèse.....	83
4.3.2. Quelques produits incriminés.....	86
4.3.2.1. Au niveau de la peau.....	86
4.3.2.2. Au niveau d'autres organes.....	88
 NOTRE ÉTUDE.....	 93
1.LE CONTEXTE RÉGIONAL	93
1.1. LES PARTICULARITÉS GÉOGRAPHIQUES.....	93
1.2. LES PARTICULARITÉS DÉMOGRAPHIQUES :.....	94
1.3. LES PARTICULARITÉS ÉCONOMIQUES.....	98
1.3.1. Spécificité de l'agriculture en Haute-Vienne.....	100
2.MATÉRIEL ET MÉTHODES	101
2.1. TYPE D'ÉTUDE.....	101
2.2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	101
2.3. LES MOYENS.....	101
2.3.1. Constitution de la liste des patients et exploitation des dossiers médicaux.....	102
2.3.2. Le questionnaire.....	103
2.3.3. Analyse des données.....	104
3. RÉSULTATS	105
3.1. TAUX DE RÉPONSE.....	105
3.2. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION GÉNÉRALE DE L'ENQUÊTE.....	105
3.2.1. Age de prise en charge thérapeutique.....	105
3.2.1.1. Age moyen.....	105
3.2.1.2. Répartition par tranches d'âge selon l'histologie.....	105
3.2.1.3. Age de prise en charge en fonction de la profession.....	107
3.2.2. Répartition selon le sexe.....	108
3.2.3. Département d'origine.....	108

3.2.4. Professions des patients.....	110
3.2.5. Histologie.....	112
3.2.6. Topographie.....	112
3.2.7. Le tabagisme au sein de la population atteinte de carcinomes des lèvres.....	114
3.2.7.1. Influence du tabagisme sur l'âge de prise en charge thérapeutique des carcinomes des lèvres.....	114
3.2.7.2. Consommation tabagique.....	114
3.2.8. Le phototype.....	115
3.2.8.1. Influence du phototype sur l'âge de prise en charge thérapeutique.....	115
3.2.8.2. Influence du phototype sur le type histologique.....	115
3.2.8.3. Influence de la couleur des yeux sur l'histologie.....	116
3.2.9. Exposition aux ultraviolets.....	116
3.3. CARACTÉRISTIQUE DE LA POPULATION AGRICOLE.....	117
3.3.1. Taille des exploitations et type de cultures.....	117
3.3.2. Matériel utilisé.....	119
3.3.3. Délais d'attente pour consulter.....	120
3.3.4. Topographie.....	121
3.3.5. Habitudes tabagiques parmi les sujets porteurs de carcinomes des lèvres.....	121
3.3.6. Exposition aux ultraviolets-protection.....	122
3.3.6.1. Protection solaire.....	123
3.4. MANIPULATION DES PESTICIDES-HYGIÈNE.....	125
3.4.1. Année de début de traitement.....	125
3.4.2. Les produits utilisés.....	125
3.4.3. Fréquence des traitements.....	126
3.4.4. Relations entre la forme histologique et le nombre de produits manipulés.....	126
3.4.5. Influence de la manipulation de produits de traitements phytosanitaires sur l'âge de prise en charge thérapeutique.....	128
3.4.6. Notions d'hygiène lors de la manipulation des produits phytosanitaires.....	129
DISCUSSION.....	129
1. COMMENTAIRES.....	129
2. PRÉVENTION.....	133
2.1. PRINCIPALES MESURES TECHNIQUES GÉNÉRALES CONCERNANT L'UTILISATION DES PRODUITS PHYTOSANITAIRES.....	133
2.1.1. Stockage des produits.....	133
2.1.2. Préparation du traitement.....	134
2.1.3. Au cours du traitement.....	134
2.1.4. Après le traitement.....	134
2.1.5. Élimination des surplus de produits d'emballage.....	135
2.1.6. La protection individuelle.....	135
2.1.7. Protection des voies respiratoires.....	135
2.1.8. Protection des yeux.....	136
2.1.9. Protection du corps.....	136
2.2. PRÉVENTION EN MATIÈRE DE TABAGISME.....	137
2.3. PRÉVENTION EN MATIÈRE D'ENSOLEILLEMENT.....	137

CONCLUSION.....139

ANNEXE.....141

BIBLIOGRAPHIE.....179



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 55

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

MICHEL (Muriel, épouse BUONO). — Les carcinomes cutanés chez les agriculteurs. — 197 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm. (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1994).

RESUME :

Les carcinomes cutanés, des lèvres notamment, représentent une affection plus répandue parmi les agriculteurs que parmi la population générale, ceci indépendamment de l'exposition solaire et malgré un tabagisme moindre. C'est ce que révèlent certaines études internationales.

Un rôle joué par les pesticides a dès lors été envisagé par plusieurs auteurs. Il semblerait en effet qu'à l'occasion de contacts cutanés répétés ces pesticides puissent être métabolisés par l'équipement enzymatique cutané en intermédiaires cancérigènes jouant un rôle d'initiateur ou de promoteur dans le processus tumoral.

Le Limousin étant une région agricole, nous avons réalisé une étude descriptive afin : de caractériser les sujets porteurs de carcinomes des lèvres et de l'extrémité céphalique, en particulier la population agricole, ses habitudes de vie, de travail et de comparer les résultats aux données de la littérature.

61 carcinomes des lèvres et 254 carcinomes de l'extrémité céphalique ont été répertoriés respectivement sur dix ans et deux ans d'activité des services du centre hospitalier de Limoges.

Il n'a pas été possible d'incriminer un produit précis ; cependant, cette étude a révélé : une représentation plus importante des agriculteurs parmi les sujets atteints de carcinomes des lèvres ainsi qu'un tabagisme supérieur à la population générale, un phototype clair dominant, un ensoleillement très intense chez les sujets présentant un carcinome spinocellulaire de la tête, de longs délais de consultation après apparition des lésions, particulièrement chez les agriculteurs et une prédominance des carcinomes spinocellulaires chez les agriculteurs de l'étude manipulant deux à quatre pesticides.

Cette étude a enfin été l'occasion de rappeler les règles d'hygiène et de protection en matière de tabagisme, d'exposition solaire et de manipulation des pesticides chez les agriculteurs multi-exposés aux facteurs de risque de cancers cutanés.

MOTS-CLES :

- Agriculteurs.
 - Pesticides.
 - Carcinomes cutanés.
 - Cancérogénèse cutanée.
-



JURY : Président : Monsieur le Professeur DUMONT.
Juges : Monsieur le Professeur PIVA.
Monsieur le Professeur BERNARD.
Monsieur le Professeur PUJOL.
Membre invité : Madame le Docteur VALLEJO.
