

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

---

ANNÉE 1996



THÈSE N° 50/1

**PATHOLOGIE CANCÉREUSE ETHMOÏDALE CHEZ UN  
TRAVAILLEUR EXPOSÉ AU NICKEL : REVUE DE LA  
BIBLIOGRAPHIE À PARTIR D'UN CAS CLINIQUE**



**THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

---

présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 1996  
par

**Anne COLLET née GAILLARD**

**Née le 5 Février 1967 à Abbeville  
Somme**

**EXAMINATEURS DE LA THÈSE**

**Monsieur le Professeur Dumont.....- Président**  
**Monsieur le Professeur Brochard.....- Juge**  
**Monsieur le Professeur Labrousse.....- Juge**  
**Monsieur le Professeur Pujol.....- Juge**  
**Madame le Docteur Buono-Michel.....- Membre invité**



UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

---

ANNÉE 1996

THÈSE N° 50

**PATHOLOGIE CANCÉREUSE ETHMOÏDALE CHEZ UN  
TRAVAILLEUR EXPOSÉ AU NICKEL : REVUE DE LA  
BIBLIOGRAPHIE À PARTIR D'UN CAS CLINIQUE**



**THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

---

présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 1996  
par

**Anne COLLET née GAILLARD**

**Née le 5 Février 1967 à Abbeville  
Somme**

**EXAMINATEURS DE LA THÈSE**

**Monsieur le Professeur Dumont.....- Président**  
**Monsieur le Professeur Brochard.....- Juge**  
**Monsieur le Professeur Labrousse.....- Juge**  
**Monsieur le Professeur Pujol.....- Juge**  
**Madame le Docteur Bueno-Michel.....- Membre invité**

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

---

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

### PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis                      3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

### SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

\* C.S = Chef de Service

*A mes parents,*

*A Emmanuel,*

*A Raphaëlle,*

*A toute ma famille,*

*A tous mes amis,*

*Avec toute mon affection,*

A notre Président de Thèse,

A notre directeur de Thèse,

**Monsieur le Professeur Dumont**

- Professeur des Universités de Médecine du travail
- Médecin des Hôpitaux

Vous êtes l'initiateur de cette étude. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordé en me confiant sa réalisation.

Pour votre disponibilité et pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider notre jury de thèse, nous vous exprimons très respectueusement notre reconnaissance.

A nos juges,

**Monsieur le Professeur Brochard**

- Professeur des Universités de Médecine du Travail
- Praticien hospitalier

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail,  
Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Labrousse**

- Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique
- Praticien hospitalier

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Veillez recevoir l'expression de notre profonde reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Pujol**

- Professeur des Universités de Médecine du travail
- Chef de service

Vous nous avez prodigué un enseignement riche avec un enthousiasme toujours renouvelé.

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Veillez recevoir l'expression de notre profonde reconnaissance.

**Madame le Docteur Muriel Buono-Michel**

- Chef de clinique

Avec tous mes remerciements pour ton aide et la rigueur scientifique que tu as apporté à ce travail.

En témoignage de mon amitié et de ma reconnaissance.

# PLAN

## CHAPITRE I INTRODUCTION

## CHAPITRE II LE NICKEL

### **A. GENERALITES**

### **B. PROPRIETES PHYSICO CHIMIQUES**

1. DE LA SUBSTANCE PURE.
2. DES DERIVES ET DES IMPURETES
  - a) Le Ni métallique et les alliages
  - b) Les oxydes et hydroxydes de Ni
  - c) Les Ni sulfides

### **C. PRODUCTION MONDIALE ET UTILISATIONS INDUSTRIELLES**

### **D. EXPOSITION**

1. NATURELLE
2. LE TABAC
3. L'ALIMENTATION
4. EXPOSITIONS IATROGENES
5. EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

### **E. TOXICOCINETIQUE**

1. ABSORPTION
2. REPARTITION SERIQUE
3. ASSIMILATION ET DISTRIBUTION
4. EXCRETION

## CHAPITRE III CANCÉROGENÈSE

### **A. CANCEROGENESE CHIMIQUE**

1. HISTORIQUE
2. GENERALITES

## 3. ÉTAPES CLASSIQUES DE LA CANCEROGENESE

- a) Introduction
- b) Initiation
- c) Promotion
- d) Progression

## 4. METABOLISME DES CANCEROGENES

- a) Introduction
- b) Enzymes de la phase I
- c) Enzymes de la phase II

## 5. GENOTOXICITE

## 6. MECANISMES DE REPARATION

## 7. MECANISMES EPIGENETIQUES

**B. CANCEROGENESE SPECIFIQUE DES METAUX**

- 1. GENERALITES
- 2. RELATION DOSE EFFET.
- 3. FACTEURS INFLUENÇANT LA TOXICITE DES METAUX
- 4. CANCEROGENESE

**C. CANCEROGENESE DU NICKEL**

- 1. DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ L'ANIMAL
  - a) Selon la voie d'exposition
  - b) Selon le mécanisme d'action
- 2. DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ L'HOMME.
- 3. CONCLUSION

## **CHAPITRE IV ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS DES FOSSES NASALES ET DES SINUS LIES AU NICKEL**

**A. RISQUE CANCERIGENE SELON LES CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES**

- 1. SOLUBILITE
- 2. GRANULOMETRIE

**B. RISQUE CANCERIGENE SELON LE PROCESSUS INCRIMINE**

- 1. RAFFINAGE GRILLAGE
- 2. SOUDURE
- 3. AUTRES

## **CHAPITRE V CLINIQUE**

### **A. DES CANCERS DES CAVITES NASO-SINUSIENNES**

1. GENERALITES
2. ÉPIDEMIOLOGIE
3. ÉTIOLOGIE
  
4. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS DES FOSSES NASALES ET DE L'ETHMOÏDE
  - a) Ethmoïde
  - b) Autres sinus et fosses nasales
5. ÉVOLUTION ANATOMO-CLINIQUE
  - a) Des cancers de l'ethmoïde
  - b) Des sinus
6. CLINIQUE
  - a) Signes révélateurs
  - b) Classification

### **B. AUTRES EFFETS CLINIQUES DU NICKEL**

1. PATHOLOGIE CANCEREUSE
2. PATHOLOGIE ALLERGIQUE.
3. SINUSITE, RHINITE

## **CHAPITRE VI NOTRE CAS CLINIQUE**

## **CHAPITRE VII DISCUSSION**

## **CHAPITRE VIII CONCLUSION**

## Chapitre I INTRODUCTION

L'exposition professionnelle aux différents toxiques manipulés pendant toute la durée d'une carrière est pourvoyeuse d'un grand nombre de pathologies dont les plus redoutables sont les cancers.

Mais devant la diversité des maladies rencontrées et la variété de produits manipulés, il est souvent difficile de retrouver le lien de cause à effet entre un toxique donné et une pathologie spécifique.

Dans ce travail, nous rapportons le cas d'un patient chaudronnier, multi exposé lors de son activité professionnelle, mais plus particulièrement et de façon prépondérante, pendant près de 25 ans, au nickel et à ses composés. Il est décédé d'un carcinome de l'ethmoïde.

Le tableau 37 ter du régime général répare le cancer primitif de l'ethmoïde et des sinus de la face ainsi que le cancer bronchique primitif, dans le cas limitatif d'une exposition professionnelle au nickel lors du grillage des matras de nickel.

Le cas de ce patient a été examiné par la consultation de pathologie professionnelle dans l'éventualité d'une demande de reconnaissance en maladie professionnelle hors tableau. La loi n°93-121 du 27 janvier 1993 prévoit en effet qu'en cas d'exposition n'entrant pas dans la liste limitative des travaux prévus par le tableau, une reconnaissance en maladie professionnelle peut cepen-

dant être prononcée après avis du Comité Régional de Reconnaissance des maladies professionnelles.(Art. L461-1 alinéa 3 du code de la Sécurité Sociale).

Le but de ce travail est, après des rappels de cancérogenèse générale, de recenser au travers d'une revue de la littérature les données toxicologiques et épidémiologiques concernant les cancers sinusiens et l'exposition au nickel.

Ceci nous permettra de discuter le rôle du nickel et de ses composés dans l'apparition de cancers de l'ethmoïde, hors exposition au grillage des matras de nickel.

# Chapitre II LE NICKEL

## A. Généralités

Le nickel (Ni) a été isolé pour la première fois en 1751 par un chimiste suédois, Cronstedt, d'un minerai d'arseno sulfure.

Le Ni métallique se présente sous une forme blanc bleuâtre, brillante, très malléable et très ductile, ferromagnétique, dure et pratiquement inoxydable à l'air. Relativement peu abondant, il est extrait des pyrites nickelifères (sulfures de fer, de Ni et de cuivre). Il peut fixer les gaz et notamment l'hydrogène. C'est un bon conducteur électrique et thermique.

Ses caractéristiques chimiques sont :

- Masse atomique : 58,7
- Point de fusion : 1455°C
- Point d'ébullition : 2900°C sous un Bar
- Densité : 8,9.

On distingue :

- le Ni élémentaire : le Ni métallique et les alliages nickelés. Citons les principaux chefs de file : le ferronickel, les alliages Ni aluminium, les alliages avec de l'acier ;

- les composés minéraux :
  - les Ni oxydes et hydroxydes : le Ni hydroxyde ( $\text{Ni(OH)}_2$ ), le Ni monoxyde ( $\text{NiO}$ ), le Ni tri oxyde ( $\text{Ni}_2\text{O}_3$ ) ;
  - les Ni sulfides : le Ni disulfide ( $\text{NiS}_2$ ), le Ni sulfide ( $\text{NiS}$ ), le Ni sub sulfide ( $\text{Ni}_3\text{S}_2$ ) ou bisulfure de Ni;
  - les sels de Ni : Ni carbonate ( $\text{Ni CO}_3$ ), les carbonates basiques ( $\text{NiCO}_3 \cdot 2\text{Ni(OH)}_2$ ), l'acétate de Ni ( $\text{Ni(OCOCH}_3)_2$ ), l'acétate de Ni tétrahydraté ( $\text{Ni(OCOCH}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ), les sulfates d'ammonium ( $\text{Ni(NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$ ), le chromate de Ni ( $\text{NiCrO}_4$ ), le Ni chloride ( $\text{NiCl}_2$ ), le Ni sulfate ( $\text{NiSO}_4$ ) ;
- Les composés organiques : le Ni carbonyle ( $\text{Ni(CO)}_4$ ), le Ni arsenide, le Ni antimonite.

Cette liste est non exhaustive, il existe de nombreux autres dérivés.

## B. Propriétés physico chimiques

### 1. *De la substance pure.*

A température ordinaire, le Ni n'est pratiquement pas attaqué par l'oxygène. Il s'oxyde entre 300 et 700°C. Le Ni en poudre obtenu par réduction de l'oxyde par l'hydrogène entre 250 et 350°C est pyrophorique (c'est à dire qu'il s'enflamme spontanément à l'air). Dans un courant d'oxyde de carbone, le Ni se volatilise entre 45 et 70°C pour donner du Ni carbonyle, réaction utilisée pour le raffinage du métal.

A l'état dense, il catalyse un grand nombre de réactions : hydrogénation, déshydrogénation, oxydation, condensation, cyclisation, isomérisation.

Les données sur la solubilité se rapportent aux solutions saturées du composé dans l'eau et autres solvants spécifiques. Les composés du Ni sont parfois classés solubles ou insolubles dans l'eau pour les applications techniques. Les composés hydrosolubles incluent le Ni chloride et le Ni sulfate tandis que le Ni monosulfide et le Ni carbonate sont classés insolubles.

Différentes formes d'un même composé peuvent avoir des solubilités différentes dans un solvant donné. La taille des particules, l'hydratation, et l'état de cristallisation peuvent nettement affecter le taux de dissolution.

## 2. *Des dérivés et des impuretés*

### a) *Le Ni métallique et les alliages*

Le ferronickel contient 20 à 50% de Ni. Les autres composants incluent carbone (1,5 à 1,8%), soufre (moins de 0,3%), cobalt (moins de 2%), silice (1,8 à 4%), chrome et fer.

Le Ni pur, non raffiné est disponible commercialement sous forme de cathodes, poudres, briques, pastilles, et lingots. Sa composition chimique comporte plus de 99% de Ni et des impuretés telles que : carbone, cuivre, fer, et oxygène.

L'alliage aluminium Ni est composé pour moitié de chaque métal avec moins de 0,001% de chlorure de Ni.

Les alliages nickelés peuvent être différenciés comme suit : Ni chrome / Ni chrome cobalt / Ni chrome fer / Ni cuivre.

### b) *Les oxydes et hydroxydes de Ni*

L'oxyde de Ni existe sous deux formes allotropes : verte et noire, cette dernière étant la plus réactive. Il a un caractère uniquement basique : les acides le dissolvent avec formation de sels de Ni correspondant. Sous réserve d'une

préparation adaptée, il peut avoir, comme le Ni métallique des propriétés catalytiques.

Les Ni monoxydes sont disponibles commercialement sous différentes formes comme réactifs de laboratoire et comme produits industriels (cf. infra).

Le Ni hydroxyde est commercialement disponible, pur à 97%. Il a un caractère basique, les acides le dissolvent avec formation de sels correspondants. Par chauffage, il se transforme en oxyde dès 200-230°C

### c) *Les Ni sulfides*

Le Ni sulfide existe sous trois formes :

- à haute température sous forme cristalline hexagonale dans laquelle chaque atome de Ni est lié de façon octaédrique à six atomes de soufre;
- à basse température, sous forme rhomboédrique (qui existe naturellement sous forme de millérite) dans laquelle chaque atome de Ni est relié à deux autres atomes de Ni et cinq atomes de soufre ;
- le Ni sulfide amorphe qui est progressivement transformé en Ni hydrosulfide au contact de l'air.

Le Ni subsulfide existe sous deux formes :

- forme alpha, à basse température, forme rhomboédrique dans laquelle les atomes de Ni existent sous forme tétraédrique déformée avec des atomes de soufre.
- forme bêta à haute température.

Les Ni sulfides et le Ni subsulfide sont des intermédiaires d'extraction et du raffinage qui peuvent être isolés des mattes brutes par transformation supplémentaire. La matte étant la substance résultant de la première fusion d'un minerai sulfuré avant son épuration.

Les sels de Ni sont le plus souvent disponibles sous forme de réactifs à des degrés différents de pureté, la plupart entre 97 et 99%.

## C. Production mondiale et utilisations industrielles

■ Les principaux producteurs mondiaux sont par ordre décroissant de production en 1986 :

• L'U.R.S.S.	186 milliers de tonnes
• Le Canada	181 milliers de tonnes
• L'Australie	70 milliers de tonnes
• La nouvelle Calédonie	65 milliers de tonnes
• L'Indonésie	43 milliers de tonnes
• La République dominicaine	32 milliers de tonnes
• L'Afrique du sud et la Chine	25 milliers de tonnes

ainsi que d'autres pays pour une production mondiale estimée à 784 milliers de tonnes.

La production industrielle incluant le raffinage, le ferro nickel et le Ni recyclé des déchets se répartit essentiellement entre les pays suivants :

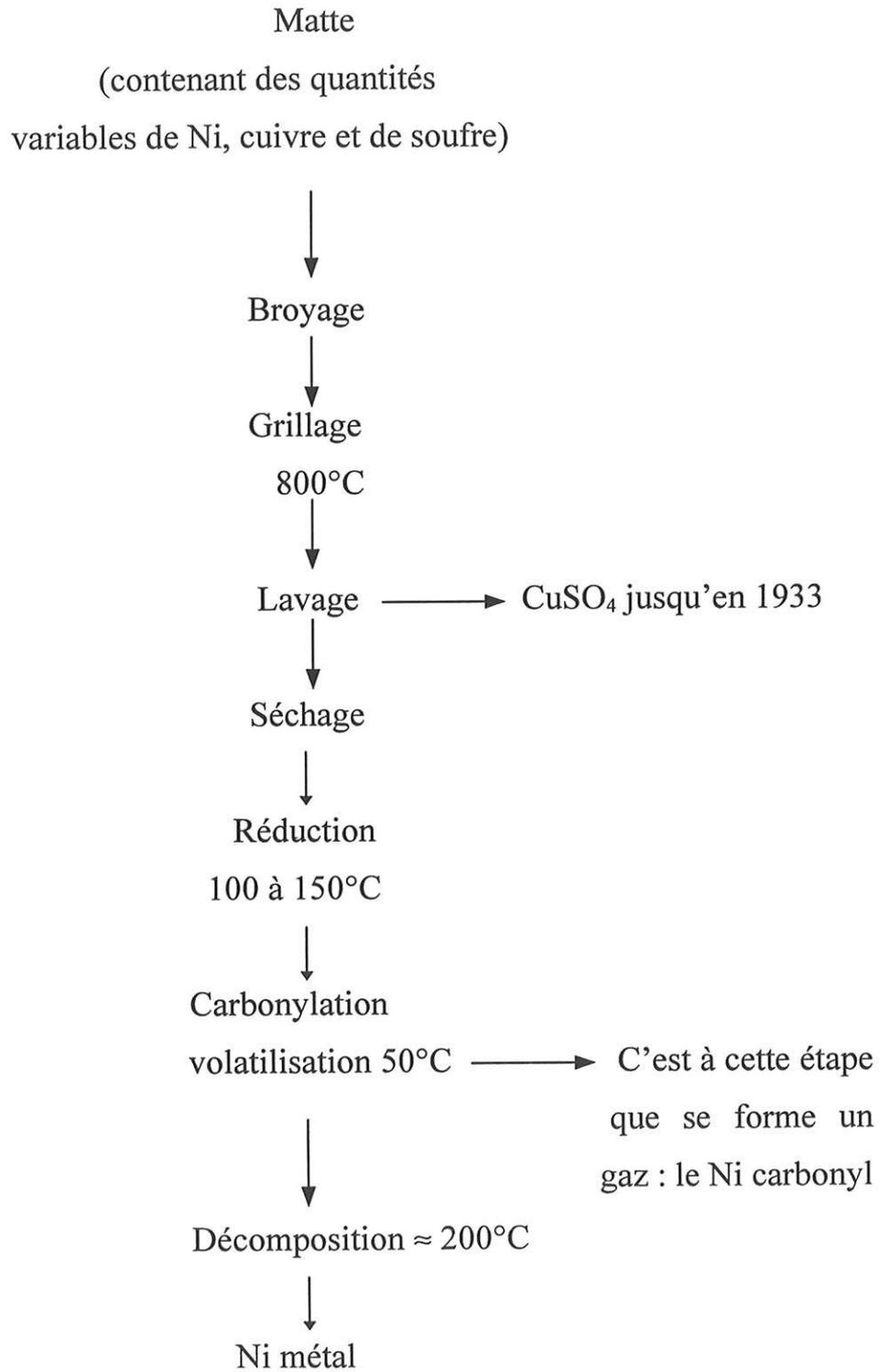
• L'U.R.S.S.	215 000 tonnes
• Le Canada	115 000 tonnes
• Le Japon	88 000 tonnes
• L'Australie	41 000 tonnes
• La Nouvelle Calédonie	33 000 tonnes
• La Norvège	38 000 tonnes
• La Grande Bretagne	31 000 tonnes
• La Chine	22 500 tonnes

Le Ni est extrait de deux sortes de minerais : le sulfide et l'oxyde de silicate. Ce dernier est exploité dans les régions tropicales comme la Nouvelle Calédonie, ainsi que dans des régions comme l'Oregon (USA). Ces deux types de minerais ne contiennent généralement pas plus de 3% de Ni. L'extraction est pratiquée à ciel ouvert ou par des méthodes souterraines pour le sulfide, et à ciel

ouvert pour l'oxyde de silicate. Les minerais de sulfide sont extraits par flottation (procédé de triage d'un mélange de corps finement broyés, utilisant la différence de tension superficielle d'un corps à l'autre lorsqu'ils sont dans l'eau) et séparation magnétique aboutissant à des concentrés contenant du Ni et des quantités variables de cuivre et d'autres métaux tels le cobalt, le fer et des métaux précieux. L'oxyde de silicate est extrait par des moyens chimiques.

Rappelons le premier procédé d'affinage du Ni, le procédé Mond (figure 1), qui permettait la purification des mattes de Ni. C'est lors de l'utilisation de ce procédé qu'une première étude réalisée à Clydach au pays de Galles avait mis en évidence un excès de décès de cancers naso-sinusiens et des poumons entre 1929 et 1938 chez les travailleurs exposés. La première opération que subissait la matte était le broyage puis cette matte était grillée à 800°C pour produire un mélange d'oxyde de cuivre et de Ni. Après un nouveau broyage, la plus grande part du cuivre était libérée par un lavage à l'acide sulfurique. Après séchage, l'oxyde de Ni était réduit en poudre de Ni impur. C'est au cours de l'étape suivante, que se formait le Ni carbonyl (Ni réduit + CO à 50°C) sous l'effet de la chaleur. Le gaz se décomposait ensuite en Ni d'une part et oxyde de carbone d'autre part.

**Principales étapes du procédé Mond à la raffinerie de Clydach (1902-1958) selon Morgan (Oudiz, Le Galés 1989)**



-Figure 1-

## ■ Utilisations industrielles

### ⇒ Le Ni élémentaire

Il entre dans la composition d'alliages. Il en existe plus de 3000 ayant des applications industrielles diverses. Les principaux sont :

- Les aciers inoxydables (Ni et fer)
- Le maillechort (Ni, zinc, cuivre )
- Les supers alliages réfractaires (fer, cobalt, chrome, molybdène, Ni)
- La fabrication d'aimants (aluminium, cobalt, Ni ).

La présence de Ni dans ces produits améliore leurs propriétés mécaniques et leur résistance à la chaleur et à la corrosion.

Ils sont utilisés dans toutes les branches industrielles, telles la mécanique (ex : fabrication des roues de voitures), l'aéronautique, l'automobile, l'industrie agro alimentaire, l'appareillage chimique, la monnaie, les ustensiles de cuisine et de ménage. Il est également très employé pour le revêtement anti corrosion des métaux ferreux par électrolyse (utilisant des bains de chlorure et sulfate de Ni, parfois de nitrate ou cyanure de Ni) ou par immersion, émaillage de la fonte et de l'acier, fabrication de noyaux magnétiques (aimants ferrites), revêtement électrolytique des métaux (nickelage).

Le Ni à usage métallurgique est fourni soit sous forme massive de Ni pur (cathodes, billes), soit sous forme massive de ferronickel (25 à 35% de Ni), soit encore sous forme de Ni brut.

### ⇒ Les composés minéraux

Les plus couramment utilisés dans l'industrie sont l'oxyde, l'hydroxyde, le carbonate, le chlorure, le nitrate et le sulfate. Ils sont utilisés comme pigments (émaux et céramiques ) ; comme catalyseurs en pétrochimie (hydrogénation

d'huiles et de graisses, désulfuration de produits pétroliers, polymérisation ou décomposition d'hydrocarbures, réduction d'oxydes d'azote). On les retrouve dans la fabrication de batteries et d'accumulateurs (Cd-Ni). Les sulfures jouent un rôle important dans les opérations de traitement des minerais et de raffinage notamment le monosulfure (NiS) et le sous sulfure (Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) qui est le constituant majeur des mattes de Ni. Dans l'industrie textile, ils sont utilisés comme mordants sous forme d'un sel d'acétate, dans l'industrie alimentaire comme catalyseurs d'hydrogénation des huiles insaturées.

⇒ Les composés organiques

Le Ni (CO)<sub>4</sub> Ni carbonyle est utilisé comme catalyseur en synthèse organique et dans l'industrie de certaines matières plastiques, ainsi que l'octoate de Ni.

## D. Exposition

### 1. Naturelle

Le Ni est largement distribué dans la nature, formant environ 0,008% de la croûte terrestre (0,01% des roches volcaniques). Il occupe le vingt quatrième rang parmi les éléments, par ordre d'abondance, juste après le cuivre, le plomb et le zinc. Le centre de la terre contient environ 8,5% de Ni ; des météorites retrouvés en contenaient de 5 à 50 %. Les latérites sont formées par la désagrégation sur une longue période des roches éruptives riches en magnésium, en fer et qui contiennent environ 0,25% de Ni.

- Dans l'air

Il provient de sources naturelles telles les émissions volcaniques, les poussières de roches, la combustion des composés fossiles, mais aussi des opérations minières, de raffinage, de procédés industriels utilisant des métaux, de l'incinération des déchets. Les formes principalement retrouvées semblent être le Ni sulfate et les oxydes de Ni. Les prélèvements atmosphériques révèlent des taux d'environ 1 mg/m<sup>3</sup> (Grandjean, 1984) sur des territoires isolés, et des taux variant de 5 à 35 ng/m<sup>3</sup> des zones rurales aux zones urbaines. Des taux largement plus élevés ont été retrouvés dans de grandes régions industrielles, de l'ordre de 110 à 180 ng/m<sup>3</sup> (Bennet, 1984).

- Dans les sols

La teneur de Ni y est variable et dépendante de la composition minérale : un taux normal de Ni dans les sols cultivés varie de 5 à 500 µg/g avec une moyenne de 50 µg/g (National Research Council 1975).

- Eaux et boissons

Le Ni entre dans la composition de l'eau souterraine et de surface par dissolution des roches et des terres dont la teneur en Ni varie suivant les cycles biologiques, les retombées atmosphériques liées aux procédés industriels et à l'incinération des déchets. On le retrouve à l'état ionique dans l'environnement aquatique. La plupart des composés sont relativement solubles dans l'eau à des valeurs de pH inférieures à 6,5 alors que le Ni existe de façon prédominante sous forme de Ni hydroxydes à des valeurs de pH supérieures à 6,7. Par conséquence les pluies acides ont tendance à mobiliser le Ni des sols et à augmenter les concentrations dans les eaux souterraines.

En France, la teneur dans l'eau de boisson doit être inférieure à 50 µg/l.

## 2. *Le tabac*

Le tabagisme peut entraîner une absorption journalière de 1 µg par paquet due à la teneur en Ni du tabac (Grandjean 1984). La majeure partie se retrouve dans la phase gazeuse. La forme chimique du Ni n'est actuellement pas déterminée. Grandjean suppose qu'il pourrait s'agir du Ni carbonyl, mais à des concentrations inférieures à 0,1 ppm. La pipe, le cigare, la prise de tabac contiendraient aussi du Ni dans les mêmes proportions.

## 3. *L'alimentation*

Plusieurs études ont montré qu'un grand nombre de produits alimentaires en contenait en moyenne à des taux inférieurs ou égaux à 0,2 mg/kg de poids frais (Grandjean et coll 1984, 1989 ; Smart et Sherlock 1987 ; Scheller et coll 1988). Citons quelques exemples tels les produits laitiers, les viandes, les poissons, les oeufs, les légumes (choux, choux-fleurs et pois), les fruits (poires, rhubarbe, prunes).... La concentration en Ni retrouvée dans les noix peut varier de 3 mg/kg à 10 mg/kg dans le cacao. Des ustensiles de cuisine en acier inox peuvent libérer du Ni dans des solutions acides spécialement pendant l'ébullition (Christensen et Möller 1978). La quantité de Ni libérée dépend de la composition de l'ustensile, du pH de la nourriture et du temps de contact.

#### 4. *Expositions iatrogènes*

Elles sont essentiellement liées à la dialyse rénale et à la libération de Ni provenant d'alliages en contenant comme les prothèses, les clips chirurgicaux, les implants (Grandjean 1984 ; Sunderman 1988). La corrosion de ces prothèses et implants peut aboutir à une accumulation de ces alliages dans les tissus mous et à un relargage de Ni dans les liquides extra cellulaires.

#### 5. *Expositions professionnelles*

L'exposition professionnelle au Ni peut survenir par contact cutané ou par inhalation des poussières, des fumées et des vapeurs contenant du Ni ou par inhalation du Ni carbonyl. Les poussières contenant du Ni peuvent aussi être ingérées par les travailleurs exposés. Le NIOSH (National Institut for Occupational Safety and Health) a publié une liste de travaux entraînant une exposition potentielle au Ni : -Tableau 1-

Les valeurs limites d'exposition du Ni et de ses composés sont les suivantes :

- en France : (ACGIH) 1990, pour les poussières et fumées de Ni (Ni métal), VME 1mg/m<sup>3</sup> ( Valeur Moyenne d'Exposition soit le taux atmosphérique de toxique à ne pas dépasser lors d'un travail de 39h par semaines); pour les composés solubles, elle est de 0,1mg/m<sup>3</sup> (en Ni).La VME du Ni carbonyl est de 0,12 mg/m<sup>3</sup>.

- aux U.S.A. pour le NIOSH :

Ni et composés inorganiques TWA (VME) 0,015mg/m<sup>3</sup>

Ni carbonyl TWA 0,35mg/m<sup>3</sup>

Une surveillance biométriologique est possible par dosage sanguin (prélèvement: 10 ml de sang veineux sur tube sec décontaminé) ou urinaire (prélèvement: 50 ml d'urines sur poudrier décontaminé) du Ni par spectrométrie d'absorption atomique. Les taux sont bien corrélés à l'exposition récente aux dérivés solubles.

- Le taux sanguin normal est inférieur ou égal à  $4\mu\text{g/l}$  ; il doit être inférieur ou égal à  $10\mu\text{g/l}$  chez les exposés.

- Le taux urinaire normal est compris entre 5 et  $10\mu\text{g/l}$  ; il doit être inférieur à  $70\mu\text{g/g}$  de créatinine chez les exposés.

---

Fabrication de batteries et d'accumulateurs	Fonderie de Ni
Opérations de catalyse	Exposition aux détergents
Ouvriers de la céramique	Opérations de synthèse en chimie organique
Chimistes	Peintres
Teinturiers	Opération de raffinage du pétrole
Opérations de traitement de surface	Fabrication d'aciers inox
Émailleurs	Fabrication de bougie d'allumage
Fabrication des encres	Opération de teinture dans l'industrie textile
Bijoutiers	<b>Soudeurs</b>
Fabrication d'aimants	Fabrication des vernis
Fabrication d'alliage	Fabrication de tubes à vide électroniques
Opérations utilisant le procédé Mond	Fabrication de moules pour l'industrie
Extraction du Ni	Opération d'hydrogénation
Raffinage du Ni	Exposition aux ciments, huiles de coupe

---

Tableau 1 Liste de travaux entraînant une exposition potentielle au Ni.

## E. Toxicocinétique

Le Ni, sous ses différentes formes, alliages et composés, a des utilisations commerciales étendues depuis plus de cent ans. Plusieurs millions de travailleurs dans le monde sont exposés aux fumées et poussières de Ni et de ses composés en suspension dans l'air. L'exposition par inhalation, ingestion, ou contact cutané survient pendant la production du Ni et de ses alliages ainsi que lors des travaux de soudure, de traitements de surface, des opérations de concassage et de découpage. Des niveaux de concentration dans l'air supérieurs à  $1\text{mg}/\text{m}^3$  ont été trouvés dans les opérations de raffinage du Ni, la production des alliages nickelés et des sels de Ni, le découpage de l'acier inoxydable. Dans ces industries, les nouvelles technologies ont nettement réduit les expositions ces dernières années. L'exposition professionnelle donne lieu à des niveaux élevés de Ni dans le sang, l'urine et les tissus. L'inhalation reste la principale voie de pénétration. Les sources d'exposition non professionnelles incluent l'alimentation, l'air et l'eau, mais le niveau d'exposition est alors nettement moins important. Le Ni est un nutriment essentiel pour plusieurs espèces mais aucune fonction biochimique essentielle n'a été établie chez l'homme. (IARC-1990)

### 1. *Absorption*

La pénétration est principalement respiratoire, plus accessoirement digestive (par déglutition de particules inhalées) et percutanée. A condition de pouvoir éliminer l'exposition pulmonaire, la fraction approximative de Ni absorbée au niveau du tractus intestinal peut être déduite de la prise orale et de

l'élimination faecale et urinaire. Après absorption d'une dose orale unique de 5,6 mg de Ni (sous forme de Ni sulfate hexahydraté) chez des volontaires à la diète, l'absorption intestinale est de 1 à 5% (Sunderman 1988). Les médicaments peuvent influencer l'absorption intestinale : l'acide tétra acétique éthylène diamine prévient de façon efficace l'absorption intestinale du Ni (Solomons 1982) et le disulfirame augmente l'absorption probablement par formation d'un complexe lipophile entre son métabolite (diéthylthiocarbamate) et le Ni.

Contrairement aux sels solubles, l'absorption de Ni carbonyle est très importante par voie respiratoire et percutanée d'où l'obtention de taux sériques très élevés dans les suites de l'exposition. Il est ensuite hydrolysé en monoxyde de carbone.

Un passage transcutané est possible pour les composés hydrosolubles, la vitesse de pénétration est fonction de la nature du sel (par exemple beaucoup plus grande pour le chlorure que pour le sulfate) et des conditions de contact. Elle est accélérée par des solvants, des détergents, des huiles.

En 1994, Bavazzano et coll évaluent l'absorption cutanée des composés solubles du Ni et les marqueurs urinaires (Ni urinaire) chez des sujets employés à des opérations de plaquage par rapport à des sujets contrôles non exposés. Les dépôts cutanés sur le visage et les mains ont été quantifiés et comparés aux concentrations urinaires de Ni. La contamination faciale influencerait l'absorption chez les sujets exposés.

## 2. *Répartition sérique*

Dans le sang, l'ion Ni ( $\text{Ni}_2^+$ ) est fortement lié aux protéines plasmatiques : macroglobuline, albumine où il serait en concurrence avec le cuivre.

Une relation existe entre les concentrations aériques du Ni et les concentrations sériques, plasmatiques et urinaires après une exposition professionnelle à des formes variables du Ni. Après absorption intestinale de 5,6 mg de Ni sous forme de Ni sulfate hexahydraté dans du lait chez huit volontaires, la majeure partie présente dans le sang était dans le sérum, avec une corrélation fortement positive ( $r=0,99$ ) (Christensen et Lagesson, 1981). Sunderman s'est intéressé à l'analyse compartimentale des concentrations en Ni dans le sérum, l'urine, et les fèces après absorption intestinale du Ni sulfate : 27% en moyenne sont absorbés quand il est ingéré dans une solution aqueuse 12 heures après un repas alors que 0,7% sont absorbés quand il est ingéré avec des aliments (Sunderman 1989). La demi vie du Ni dans le sérum était de onze heures. Des demi vies un peu plus longues ont été rapportées possiblement dues à une absorption retardée de Ni inhalé. Il existe aussi une forte corrélation entre les concentrations sériques et l'excrétion urinaire. ( $r=0,99$ ) (Christensen et Lagesson 1981).

Même trois à quatre ans après la cessation de l'exposition, des concentrations importantes de Ni au niveau sérique et urinaire ont été trouvées chez des travailleurs retraités exposés de façon modérée à des composés solubles dans le département d'extraction et de raffinage d'une raffinerie de Ni (cf. infra).

### 3. *Assimilation et Distribution*

La déposition, la rétention et l'absorption pulmonaires des composés du Ni sont réglées par les propriétés physico chimiques des particules : dans le cas des particules solubles dans les milieux biologiques, déposées dans les alvéoles, la demi vie peut être de quelques heures, dans le cas de particules insolubles, la clairance est de plusieurs semaines voire plusieurs années. La charge corporelle moyenne estimée de Ni chez l'adulte est de 0,5 mg/kg. Dans des échantillons tissulaires post-mortem d'adultes sans exposition professionnelle ou iatrogène

aux composés du Ni, les plus fortes concentrations sont retrouvées dans le poumon, les os, la thyroïde et les surrénales suivis par les reins, le coeur, le foie, le cerveau, la rate et le pancréas en ordre décroissant (Sundermann et coll, 1985 ; Raithel et coll, 1987 ; Rezuke et coll, 1987). Les sommets et le lobe moyen droit contiennent les plus hautes concentrations (Raithel 1988) et de fortes concentrations sont retrouvées dans des adénopathies hilaires par absorption transalvéolaire vers les lymphatiques (Rezuke et coll, 1987). Le tissu pulmonaire obtenu à l'autopsie de travailleurs du département d'extraction et de grillage d'une raffinerie norvégienne contenait de plus hautes concentrations que pour les travailleurs du département d'électrolyse. Les concentrations dans le tissu pulmonaire n'étaient pas plus élevées chez des travailleurs décédés de cancers pulmonaires que chez des travailleurs décédés d'une autre pathologie.

De hautes concentrations de Ni furent mesurées dans des biopsies de muqueuses nasales (les techniques de prélèvements utilisées lors de cette étude ne sont pas détaillées) à la fois chez des travailleurs actifs et retraités de la raffinerie de Kristiansand en Norvège essentiellement pour le département de grillage et d'extraction (Torjussen Andersen 1979). Des biopsies de deux carcinomes des fosses nasales chez des travailleurs d'une raffinerie contenaient des concentrations similaires à celles de travailleurs sans néoplasie (Torjussen 1979) (cf. infra).

La salive contient des concentrations similaires à celles du plasma (Sunderman 1977). La bile obtenue par autopsie peut contenir une concentration moyenne de 2,3 microgrammes par litre suggérant une excrétion biliaire journalière de 2 à 5 microgrammes (Rezuke 1987).

#### **4. Excrétion**

Après ingestion de Ni sulfate pendant un repas, 4 à 20% de la dose est excrétée dans les urines en 24 heures (Cronin 1980). L'ingestion d'aliments à

haute teneur en Ni entraîne une excrétion urinaire correspondant à environ 1% de la dose ingérée (Nielsen 1987). L'excrétion urinaire est fréquemment utilisée pour surveiller les sujets exposés aux composés organiques du Ni (Sunderman 1986, Grandjean 1988). Le meilleur indicateur d'une exposition courante est un échantillon des urines de 24 heures (Sunderman 1986).

Une étude récente (1993) de Vyskocil et coll a mis en évidence des modifications biochimiques rénales chez des travailleurs exposés à des composés solubles du Ni ( $\text{NiSO}_4$ ,  $\text{NiCl}_2$ ). Le but de l'étude était de déterminer si l'exposition à des concentrations relativement élevées de Ni soluble (pouvant être 4 à 26 fois supérieure à la VME) dans une usine chimique pouvait conduire à des effets rénaux qui seraient détectables sur la base d'une augmentation de l'excrétion urinaire d'enzymes ou de protéines considérés comme des indicateurs très sensibles de perturbations rénales. Le lysosyme était augmenté chez les hommes, et les protéines totales, la  $\beta_2$  microglobuline et la RBP chez les femmes exposées. Une relation existe entre la concentration urinaire en Ni et les taux de  $\beta_2$  microglobuline et glucosaminidase respectivement chez la femme et chez l'homme. Ces résultats indiquent des effets défavorables des composés solubles du Ni sur la fonction tubulaire. En accord avec les données de la littérature il semble que ces effets surviennent pour des niveaux élevés d'exposition sans détermination de seuil.

L'excrétion faecale inclut le Ni non absorbé et le Ni sécrété dans le tractus gastro intestinal. Des travailleurs de la production de batteries de Ni montrent une forte excrétion faecale probablement due à une prise orale directe (via la contamination de l'alimentation par des surfaces exposées et les mains sales). Le contenu faecal en Ni est lié à la quantité présente dans l'air (Hassler et coll, 1983).

## Chapitre III **CANCÉROGENÈSE**

### **A. Cancérogenèse chimique**

#### *1. Historique*

Une relation de cause à effet entre l'exposition à des substances environnementales et l'induction de cancer est décrite en 1775 par Percivall Pott, physicien et chirurgien anglais : il note une incidence élevée de cancers du scrotum chez de jeunes ramoneurs qu'il rattache à leur activité. Il suggère que la suie, à laquelle ils sont exposés est l'agent responsable de leur lésion. Cette publication conduit d'autres observateurs à rapporter d'autres types de cancers liés à l'exposition à la suie. Plus d'un siècle plus tard, Butlin en 1892 met en évidence la relative rareté du cancer du scrotum chez des ramoneurs du continent européen comparée à l'Angleterre. Cette différence fut attribuée à des niveaux d'hygiène plus bas en Angleterre, ainsi qu'à l'utilisation à cette tâche de sujets beaucoup plus jeunes. Encore aujourd'hui, plus de 200 ans après les observations de Pott sur l'association suie-produits de combustion et cancers, une grande partie de la population mondiale est exposée à des produits cancérogènes qui résultent de la combustion de tabac et de composés organiques.

## 2. *Généralités*

Durant les cent cinquante dernières années, un nombre important de chimiques spécifiques, de mélanges, procédés industriels et modes de vie ont été apparentés à une augmentation de l'incidence d'une grande variété de cancers chez l'homme. D'après Doll et Peto en 1981, la proportion de décès par cancer attribuée aux facteurs environnementaux variés serait de moins de 1% pour les produits industriels, 2% pour la pollution et 4% en relation avec l'exposition professionnelle.

Les études épidémiologiques peuvent concerner un ou plusieurs facteurs potentiellement responsables de cancers spécifiquement humains. Cependant, il est rarement possible d'identifier un simple chimique comme l'unique facteur causal dans le développement d'un type spécifique de cancer car il existe beaucoup d'autres variables environnementales auxquelles les populations sont exposées. Au total, différents facteurs environnementaux sont incriminés dans l'apparition de cancers: exposition chimique, micro organismes, radiations ultra violettes et ionisantes, polymorphismes génétiques individuels. Ces facteurs peuvent exercer une action additive, synergique ou antagoniste.

Les études épidémiologiques peuvent seulement identifier les facteurs d'exposition suffisamment importants pour jouer un rôle étiologique net car différenciant entre deux populations. En outre sur la base de ces seules études, il est habituellement très difficile de déterminer si un chimique spécifique est ou non cancérigène chez l'homme. Les raisons de cette difficulté sont le temps de latence entre la première exposition et la survenue clinique du cancer, l'incidence des antécédents pour de nombreux cancers, et la connaissance peu précise de la nature de l'exposition qui interviennent comme facteur de confusion. Ces études étant elles même souvent insuffisantes pour établir la cancérigénicité d'un agent chez l'homme, des études expérimentales sur animaux *in vivo* ou sur des modèles cellulaires *in vitro* ont été employé pour compléter ou dans certains cas

supplanter les observations épidémiologiques (modèles toxicologiques Adolphe et coll 1996).

Les cancers résultant d'une exposition aux chimiques environnementaux connus depuis des millénaires ont pris une importance nouvelle au cours du XXème siècle avec le développement de technologies de pointe et le rejet de multiples agents chimiques dans l'environnement. On estime environ à 300 millions de tonnes par an, les substances chimiques actuellement rejetées dans l'environnement. Ceci représente plus de 100 000 composés. La contamination chimique par les déchets de la chaîne alimentaire et du milieu professionnel serait considérable.

Un cancérigène est un agent dont l'administration à des animaux antérieurement non traités conduit à une augmentation statistiquement significative de l'incidence de cancers de un ou plusieurs types histogénétiques comparée à l'incidence d'animaux non traités. On distingue plusieurs classes de cancérigènes chimiques : organiques, inorganiques (métaux), les mélanges (de plusieurs cancérigènes) et les divers (incluant l'alimentation, les fibres, les hormones).

### 3. *Étapes classiques de la cancérogenèse (Picot 1994)*

#### a) *Introduction*

Une cellule cancéreuse est une cellule qui a définitivement échappé aux mécanismes de contrôle de la division cellulaire et qui, par expansion clonale va se multiplier de façon anarchique, rompant ainsi avec l'état d'homéostasie qui règne normalement, tant au niveau cellulaire et tissulaire qu'au niveau de l'individu.

La cancérogenèse correspond à l'enchaînement des processus qui vont conduire la cellule de l'état normal vers l'état cancéreux, via des mécanismes qui sont loin d'être complètement appréhendés. La cancérogenèse doit être considérée comme un processus multiphasique, multifactoriel. Il revient à

Berenblum et Shubik en 1947 d'avoir proposé un système expérimental de cancérisation de la peau de souris en deux étapes. Depuis, ce modèle a été généralisé à beaucoup d'autres espèces animales et à la quasi totalité des tissus. Il s'est en outre affiné sur les points suivants : reconnaissance de nouvelles étapes dans le processus de cancérogenèse, mise en évidence du rôle joué par certains agents, approche ponctuelle des mécanismes.

*b) Initiation*

Elle correspond à l'introduction dans l'ADN de lésions spécifiques, stables et transmissibles au génome des cellules filles. Les agents responsables de ces effets sont dits génotoxiques ; ils peuvent être d'origine chimique, physique ou biologique (cf. Tableau2).

Les nombreuses familles de cancérogènes chimiques ne présentent entre elles aucune parenté de structure moléculaire mais on peut déduire de la formule chimique d'un composé ses facultés à réagir avec l'ADN (ex : composés epoxy). La seule propriété que partagent ces cancérogènes ou certains de leurs dérivés, est leur électrophilie, ce qui explique leur affinité pour les nucléophiles que sont l'ADN et les ARN, avec comme résultat la formation d'adduits. Si certains cancérogènes sont susceptibles d'interagir avec l'ADN sous leur forme initiale (cancérogènes directement actifs), d'autres doivent subir une bioactivation préalable. Comme tous les xénobiotiques introduits dans l'organisme, les cancérogènes sont soumis au niveau du foie et d'autres organes (peau, poumon, muqueuse) à des transformations enzymatiques en vue de leur excrétion. Au cours d'une des voies de métabolisation, il se forme des dérivés électrophiles (dérivés ultimes) qui ont acquis la faculté de réagir avec l'ADN. Ainsi, des processus dont le rôle est de détoxifier l'organisme, peuvent aussi créer des molécules très réactives capables de léser le matériel génétique.

Les radiations (X, Gamma, UVB et UVC) et des métaux (Ni, Cr, Cd) ou leurs sels provoquent dans l'ADN des coupures simple ou double brin. Enfin,

on sait maintenant que la pénétration dans la cellule d'un virus, suivi par son intégration dans le génome, brouille le programme informationnel de l'hôte et peut conduire à la cancérisation.

On a longtemps cru que les lésions introduites dans l'ADN jouissaient de pérennité. Or un ensemble de recherches récentes ont mis en évidence l'existence, dans tous les types cellulaires, de systèmes enzymatiques dont la mission est de repérer les lésions géniques et de les faire disparaître en redonnant à l'ADN son intégrité initiale : ces différents systèmes, dont certains ont une organisation complexe, assurent la fonction dite de réparation de l'ADN. Ils possèdent une spécificité pour un type donné de lésion. Sur le plan de la qualité de la réparation accomplie, la majorité d'entre eux travaillent de façon correcte, c'est à dire qu'ils effacent la lésion en restituant deux brins d'ADN normaux. Ce sont des systèmes fidèles qui assurent une maintenance efficace du patrimoine génétique. Cependant, il existe chez les procaryotes comme chez les eucaryotes, un multi système qui repère bien les lésions et qui entreprend leur réparation mais qui, au cours de son travail, introduit lui-même des erreurs d'appariement des bases dans l'ADN qu'il est censé rectifier : c'est un système infidèle ou fautif car il va modifier l'information détenue par l'ADN. Enfin, il faut signaler que certains organismes sont incapables de réparer certaines lésions géniques produites par un génotoxique. C'est le cas des individus dits XP (Xéroderma pigmentosum), dont les cellules ne savent pas réparer les lésions induites dans l'ADN par les rayons UV ; ils sont tous précocement atteints de nombreux carcinomes de la peau.

Les lésions géniques non réparées et fixées par deux cycles de réplication créent dans la cellule des mutations. Certaines mutations vont permettre la survie de la cellule mais en lui infligeant des déséquilibres dans l'expression de ses informations génétiques. La probabilité des événements montre que le dysfonctionnement provoqué peut souvent être surmonté par la cellule. Par contre, il

existe des mutations dont l'impact correspond à des régions stratégiques du génome : par exemple quand elles prennent pour cible les proto-oncogènes.

Les proto-oncogènes, présents dans toutes les cellules de l'organisme, correspondent à des gènes normaux qui remplissent après activation une fonction donnée à une étape déterminée de la vie de la cellule (régulation du cycle cellulaire) ou dans des stades précis du développement (embryogenèse, différenciation). Des mutations affectant des points précis de leur séquence entraîne une dérégulation de leur activité, leur conférant une potentialité cancérogène. Ils se comportent comme des oncogènes. Par exemple, dans la famille des proto-oncogènes *ras* (le produit des gènes *ras* est une protéine P21 accolée à la face interne de la membrane plasmique et qui intervient dans l'activité du GTP) : on a montré que des cancérogènes tels que le benzo(a)pyrène et l'aflatoxine B1 provoquent des mutations au niveau des codons 12 et/ou 61 de *Ki-ras* et de *Ha-ras* dans différentes tumeurs de la souris et du rat. On retrouve d'ailleurs ces mêmes mutations de *ras* dans des tumeurs observées chez l'homme. A ce jour on a identifié quelques 120 oncogènes.

Comme pour tous les toxiques, la dose de cancérogène reçue par le sujet (humain ou animal) détermine la suite des événements : une seule dose forte peut provoquer la cancérisation. Un résultat analogue est observé après l'administration répétitive de doses faibles ou très faibles : la réitération d'applications se révèle même plus efficace que la prise unique pour une dose globale identique. Le cas du chlorure de vinyle monomère est exemplaire à ce niveau : les ouvriers travaillant à son contact avant que des mesures de sécurité n'aient été prises, ont montré dans un délai de temps relativement court, un incidence élevée de plusieurs formes de cancers. L'angiosarcome du foie est même considéré comme un marqueur de l'action de cette molécule.

La confrontation avec une dose faible de cancérogène n'entraîne pas le plus souvent de manifestations cliniques de cancers. Néanmoins, le cancérogène a laissé sa trace dans la cellule sous forme de mutations géniques, spécifiques,

irréversibles mais qui restent silencieuses. Les cellules qui n'expriment pas cliniquement ces lésions géniques sont dites initiées.

Au total, l'initiation est la première étape de la cancérogénèse, elle est fixe, irréversible, histologiquement inapparente, cumulative, impliquant un processus génotoxique, nécessitant la synthèse de l'ADN pour la fixation dose dépendante. C'est un processus génotoxique dans lequel le cancérogène chimique est habituellement lié de façon covalente à des sites essentiels de l'ADN. Si le mécanisme de réparation est inadéquat et que les cellules affectées continuent de se diviser, les cellules filles se développeront avec des changements fixés de l'ADN et en conséquence seront altérées de façon irréversible. L'activation métabolique des cancérogènes chimiques résultant en la formation de cancérogènes ultimes joue un rôle clé dans l'initiation.

### c) *Promotion*

Elle va conduire les cellules initiées à s'exprimer sous forme de lésions précancéreuses, voire cancéreuses, et ceci sous l'action d'une famille d'agents d'une très grande variété chimique et biologique appelés promoteurs tumoraux.

Le premier en date est un ester de phorbol isolé à partir de l'huile de croton, le TPA.

Pour manifester leur activité à ce niveau, les promoteurs tumoraux doivent respecter une chronologie stricte d'action. D'une part, ils doivent obligatoirement agir après l'étape d'initiation ; d'autre part, ils doivent être donnés de façon répétitive en un nombre suffisant d'administrations qui, par ailleurs, doivent être suffisamment rapprochées dans le temps. Ainsi sont introduites les notions de réversibilité d'action et celle de seuil dans la dose efficace ; une troisième propriété les caractérise, à savoir leur spécificité tissulaire. Le TPA est actif sur la peau mais non sur le foie alors que le phénobarbital, promoteur

privilegié du tissu hépatique, n'agit pas sur l'épiderme. Enfin, il reste à signaler que le laps de temps qui s'écoule entre l'initiation et le premier contact avec le promoteur tumoral n'entre pas en ligne de compte dans l'efficacité du promoteur.

Ces promoteurs peuvent exercer des effets tels que : stimulation de l'activité mitotique, modification des propriétés de la membrane plasmique (récepteurs, structures de communication intercellulaire), perturbations des mécanismes de transduction, induction de foyers de cellules douées d'activités enzymatiques modifiées, déviation d'un programme de différenciation. L'étape de promotion tumorale engage les cellules préalablement initiées dans la voie de la prolifération et de la dédifférenciation. Ceci implique que les mécanismes régulateurs de ces deux processus cellulaires sont détournés de leur finalité qui est d'assurer l'homéostasie tissulaire. Or, le choix de l'expression d'un programme génétique par les cellules dépend des conditions externes. Les informations reçues des cellules voisines par l'intermédiaire des structures de communication (contacts cellulaires, jonctions communicantes) ou bien de cellules plus éloignées sécrétant des médiateurs (hormones, facteurs de croissance, cytokines...) sont transmises au génome grâce à des facteurs protéiques de transcription. Le plus fréquemment, les informations vont aboutir à des protéines régulatrices de l'activité génomique par des cascades de phosphorylation. Ces voies mettent en jeu les gènes *ras*, *src* et *erbB*. On oppose généralement la prolifération à la différenciation cellulaire. Cependant, les cellules peuvent aussi entrer dans des états de faible activité mitotique ou fonctionnelle à diverses étapes de leur évolution. Le passage d'un stade dormant à une vie active (prolifération ou différenciation fonctionnelle) se fait grâce à des médiateurs et, dans les deux cas, les voies de transduction utilisées sont les mêmes. C'est ainsi que des facteurs de croissance font passer des cellules du stade G0 au stade G1 du cycle cellulaire par la voie des phospho-inositides impliquant le calcium libre intracellulaire tout comme des hormones peptidiques empruntent cette voie pour enclencher

un programme fonctionnel. On peut penser que le processus qui permet l'expansion clonale des cellules initiées dormantes fait appel à des mécanismes semblables. L'état dans lequel se trouvent les cellules qui reçoivent un message doit intervenir dans le choix de la voie où elles vont s'engager : maintien de l'état de quiescence ou passage à l'état prolifératif. Les facteurs protéiques de la transcription peuvent s'associer en complexes de transcription de composition variable dont l'activité est dépendante de la combinaison obtenue et des niveaux et sites de phosphorylation de l'ensemble protéique. Il s'ensuit que la mise en fonction ou l'inhibition de gènes est régulée par la quantité de protéines régulatrices mais aussi par leurs associations et leurs phosphorylations, ce qui conduit à une multitude de complexes régulateurs potentiels. Parmi ces protéines régulatrices, la plus étudiée, la protéine p34, correspond au gène *cdc2* (cell division cycle) qui est impliqué lors du démarrage de la phase S ; elle intervient aussi, mais cette fois ci avec les cyclines A ou B pour l'entrée en mitose et son déroulement. Or, cette protéine kinase p34 est capable *in-vitro* de phosphoryler la protéine nucléaire p53 codée par un gène suppresseur de tumeur.

On sait que les proto-oncogènes tout comme les gènes suppresseurs de tumeurs semblent coder :

- Pour des protéines susceptibles d'intervenir dans la transduction des signaux : celles-ci se comportent alors comme un récepteur membranaire à activité protéine-kinase ou bien régulent des protéines G (famille des oncogènes *ras*, *src*, *erb B* et *neu*).
- Pour des protéines qui agissent comme des effecteurs nucléaires : oncogènes *myc*, *fos*, *jun* pour le stimulus mitogène ; p53, *Tag*, *erb A*, *Rb1* pour les gènes suppresseurs de tumeurs.

De ce fait, les promoteurs tumoraux qui modulent l'état de phosphorylation de protéines spécifiques (esters de phorbol et protéine-kinase C) doivent vraisemblablement, au cours d'applications répétées exercer une pression de sélection sur certaines des voies de transduction. Cette pression aboutirait à la

synthèse privilégiée de protéines régulatrices de la transduction des signaux membranaires et/ou de la transcription nucléaire. Elle pourrait aussi réguler les phosphorylations et/ou les assemblages de telles protéines régulatrices conduisant à la sélection de complexes de régulation et de transcription spécifiques. Dans les deux cas, la synthèse de protéines codées par des proto-oncogènes activés pourrait être induite ou amplifiée. Il se peut aussi que l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs soit diminuée ou complètement inhibée. La probabilité pour qu'il y ait inhibition de la transcription de gènes suppresseurs de tumeurs est d'ailleurs plus forte que celle qui concerne la synthèse d'une protéine codée par un oncogène porteur de mutations spécifiques.

Macroscopiquement, la promotion tumorale se traduit par des phénomènes d'hyperplasie puis par l'apparition de lésions précancéreuses souvent nombreuses. Le processus de cancérisation a progressé mais il existe encore des possibilités de réversibilité. Ainsi, au cours de la cancérogénèse expérimentale du foie, certains nodules précancéreux vont régresser avec le temps alors que certains clones connaîtront des événements qui les conduiront au stade irréversible de l'hépatocarcinome. Des observations sont faites sur d'autres organes : tous les papillomes ne donneront pas des tumeurs de la peau, tous les polypes du côlon n'aboutiront pas au cancer. -

Au total, un promoteur stimule un développement d'une néoplasie après que le tissu ait été exposé à un initiateur. Une exposition répétée à long terme à un promoteur résulte en un stimulus de division cellulaire qui favorise sélectivement la croissance des cellules initiées. Les mécanismes de la promotion sont principalement basés sur la croissance fortifiée via la cytotoxicité si le promoteur est un mitogène. La promotion est donc non fixée, réversible, visible histologiquement, réalisée par un processus épigénétique et non génotoxique, dose dépendante avec une valeur seuil théorique, la stimulation de la division cellulaire en est un aspect clé.

d) *Progression*

Elle recouvre la période au cours de laquelle les phénomènes amorcés vont évoluer vers un état définitif d'irréversibilité : l'émergence et la croissance d'une tumeur maligne. D'autres événements génétiques, différents qualitativement de ceux que l'on retrouve pendant l'initiation interviennent : translocation, recombinaison infidèle, amplification et surexpression géniques, remaniements chromosomiques. Ils aboutissent tous à l'introduction d'une très grande instabilité caryotypique dans les cellules concernées. Ces effets sont induits par des facteurs tels les oncogènes.

Historiquement, c'est Nowell qui établit la première fois une relation de cause à effet entre la présence d'un chromosome anormal, dit *Philadelphie*, et la leucémie myéloïde chronique. Vingt ans plus tard, on a démontré qu'il se produisait une translocation de matériel génétique contenant l'oncogène *abl* entre les chromosomes 9 et 22.

D'autres exemples peuvent illustrer ce propos. L'insertion totale ou partielle d'un génome viral à proximité de certains proto-oncogènes peut provoquer le dérèglement de leur expression ; ils échappent au contrôle établi normalement par la cellule pour obéir aux ordres des séquences activatrices virales. Dans le cas de l'hépatite B (dont l'agent causal viral ne comporte pas de gène transformant), des séquences de cet ADN viral ont été décelées dans l'ADN génomique de la plupart des hépatomes. L'oncogène *erb B2* n'est pas normalement exprimé dans le sein chez la femme. Par contre dans le cas de tumeurs, on observe une expression de ce gène et on peut corrélérer le degré d'agressivité de la tumeur au degré d'amplification. Dans cette même tumeur, on a aussi montré l'amplification des proto-oncogènes *myc* et *bcl1*. Enfin, de récents résultats suggèrent qu'une délétion touchant au gène *met* dans le chromosome 7 pourrait être impliquée dans la genèse de ce type de cancers. Dans le cas du lymphome de Burkitt, il y a translocation, un fragment du chromosome 8 est transféré sur le chromosome 14 (80% des cas) ou sur les chromosomes 2 ou 22 (20% des

cas). Dans le chromosome 8, le point de rupture se fait au niveau du proto-oncogène *myc* qui se retrouve positionné dans les chromosomes 14, 2, 22, près des gènes codant pour les différentes chaînes d'immunoglobulines. Il subit de ce fait une dérégulation de son activité, passant d'un régime très bas dans le chromosome 8 à une expression forte, ce qui est normal pour la synthèse des immunoglobulines mais critique pour le produit de l'oncogène *myc*.

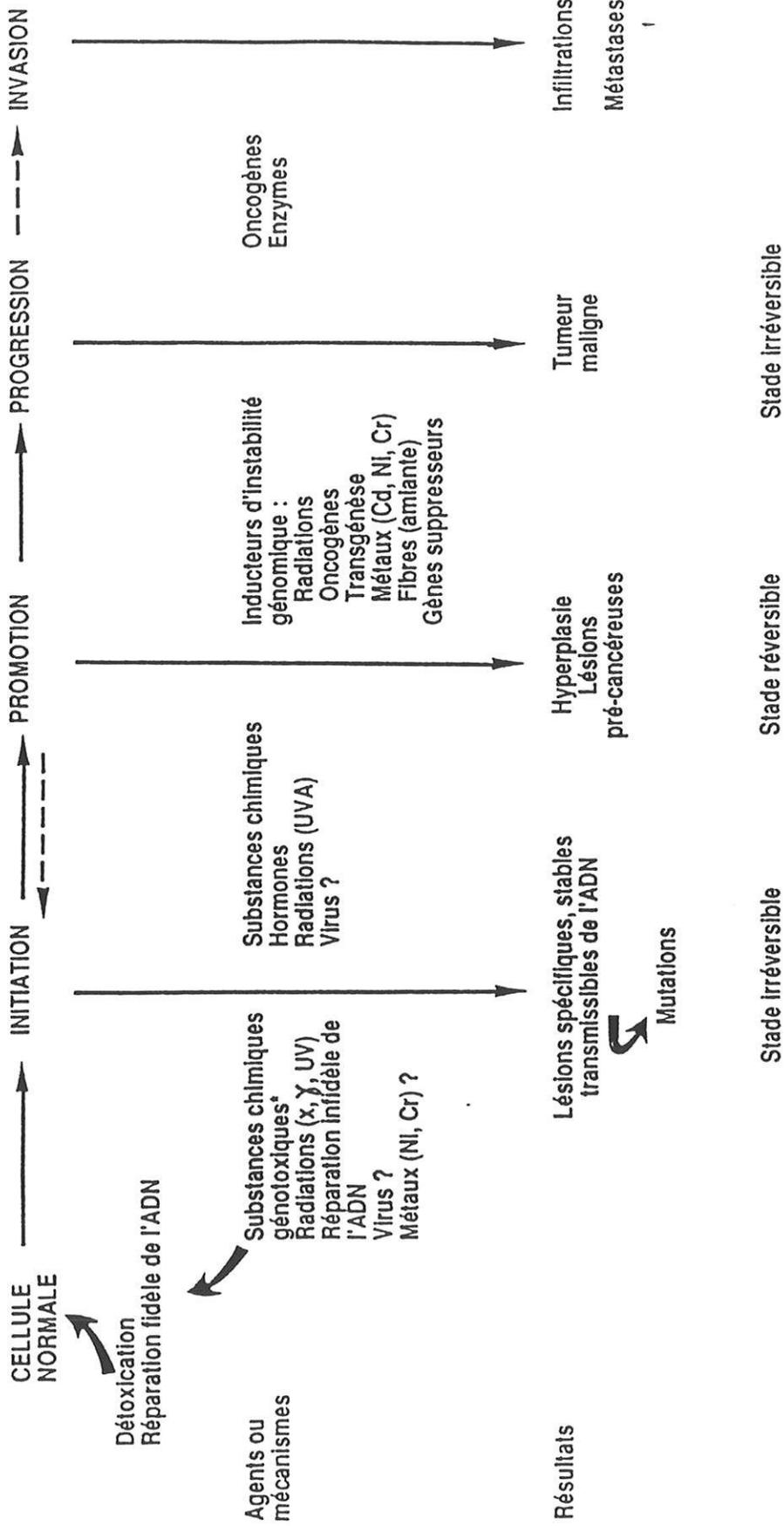
La phase d'invasion se traduit dans un premier temps, par l'infiltration de cellules tumorales dans les tissus avoisinants, entraînant un bouleversement de leur architecture tissulaire. Il peut aussi se produire une forme d'invasion à longue portée par migration de cellules tumorales via la voie sanguine ou lymphatique vers différents sites de l'organisme où elles se fixent et développent des métastases, tumeurs de type analogue à celui de la tumeur primaire. Ceci peut être la conséquence de différents mécanismes : perte des propriétés d'adhésivité qui assurent la cohésion entre leurs homologues normaux, en raison de modifications de la membrane plasmique ; facteurs angiogéniques indispensables pour assurer l'irrigation et la nutrition des cellules. La vascularisation est contrôlée par un facteur d'angiogenèse et est accompagnée par l'invasion des tissus environnants, de la lymphe et des vaisseaux sanguins. L'invasion s'installe avec l'aide d'enzymes comme la collagénase et la cathepsine B, et peut être aussi par augmentation de la mobilité cellulaire.

La présence conjointe des oncogènes *ras* et *myc* est nécessaire pour la tumorigénèse des cellules, l'un déclenchant leur immortalisation, l'autre leur transformation définitive. Dans le cas du cancer du sein, trois oncogènes interviendraient dans les tumeurs inflammatoires; dans celui du carcinome du colon chez l'homme, cinq événements, incluant des oncogènes et des gènes suppresseurs tumoraux doivent conjuguer leurs effets. La résistance qu'oppose la cellule à cet ensemble d'agressions correspond à un système de défense polyvalent. La réparation des lésions de l'ADN représente une première contre-attaque

contre l'atteinte de son intégrité. La découverte récente des gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes a modifié les données. Ces gènes cellulaires codent pour des produits qui s'opposent au déroulement de la cancérisation ; en fait, ces produits sont des antagonistes des facteurs de croissance. Le rôle du gène *Rb* dans l'apparition du rétinoblastome est le premier exemple connu de ce type d'indépendance. Le rétinoblastome fait partie des tumeurs héréditaires. On a longtemps pensé que la lésion causale touchait la lignée germinale jusqu'au moment où l'on a découvert la fonction du gène *Rb*, localisé dans le chromosome 13. Lorsque ce gène est présent dans les deux chromosomes des cellules de la rétine, on n'observe jamais de tumeur. L'inactivation du gène sur un des chromosomes 13 entraîne une prédisposition à la maladie. L'inactivation de *Rb* dans les deux chromosomes d'une cellule de la rétine détermine l'apparition de la tumeur. Un double événement mutationnel portant sur le même locus dans les chromosomes-frères apparaît donc responsable de la cancérisation. On est ainsi arrivé à penser que le gène *Rb* qui existe dans un caryotype normal, code pour un produit qui s'oppose à la transformation cellulaire.

La protéine P53, codée par un gène du chromosome 17 exercerait un contrôle négatif dans la régulation du cycle cellulaire ; c'est ainsi que son hyperexpression aboutit à un blocage de l'activité mitotique. De ce fait le gène p53 peut prendre place parmi les gènes suppresseurs mais on a montré que certaines délétions ou mutations subies par ce gène le font basculer dans le camp adverse. Par suite d'effets négatifs dominants, il acquiert une activité oncogène. Ainsi, on le soupçonne d'intervenir dans la genèse des hépatocarcinomes observés en Chine et en Afrique. Dans ces tumeurs, on a relevé des transversions de bases dans l'ADN dans les codons 249 et 157 du gène p53.

Le facteur prédominant est sans aucun doute le système immunitaire. Beaucoup de néoplasies sont antigéniquement différentes des cellules normales.

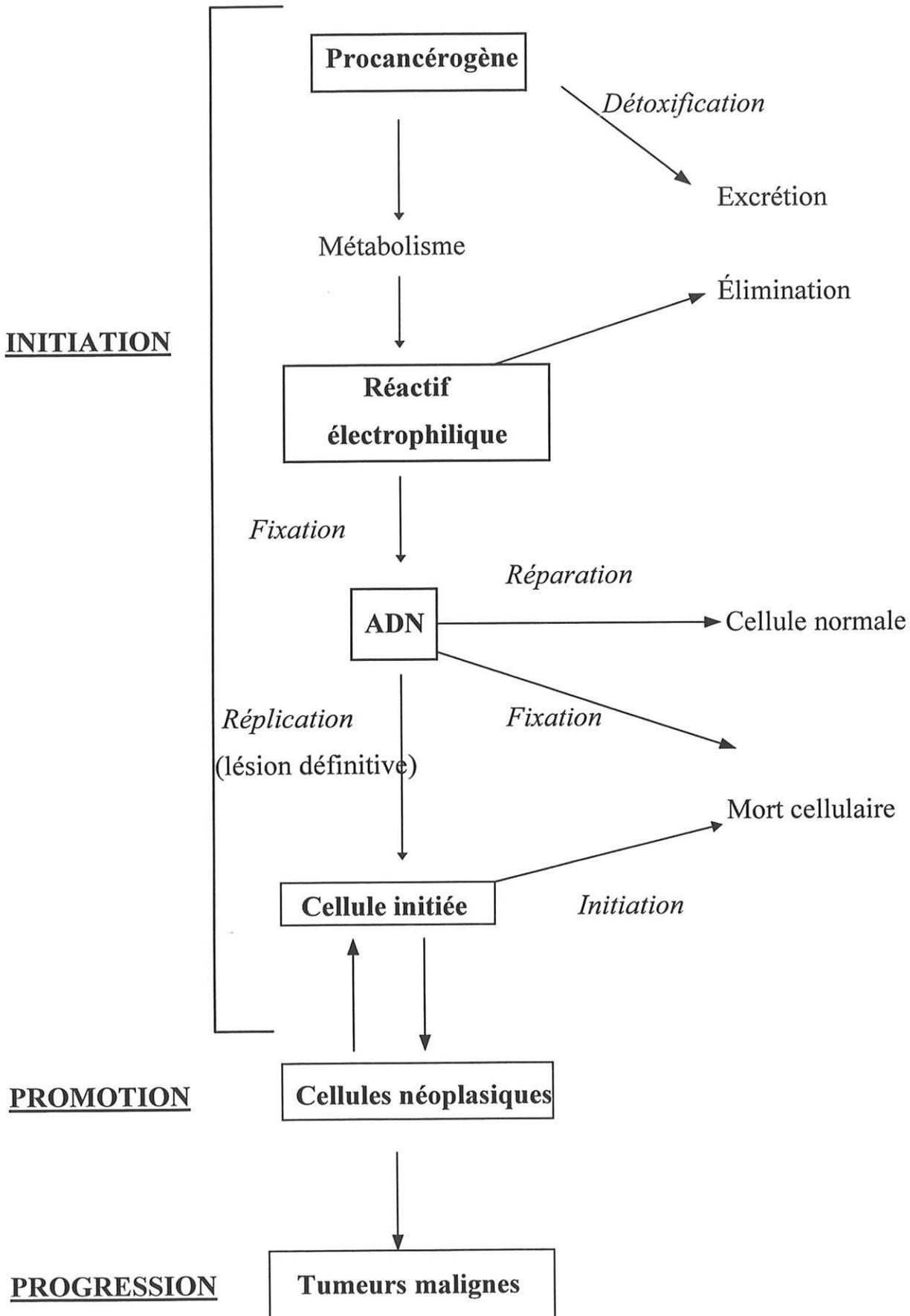


\* Substances chimiques directement actives après métabolisation

TABEAU 2

Schéma opérationnel du processus de cancérogénèse

**SCHÉMA DE LA CELLULE INITIÉE (figure 2)**



Le néoplasme peut échapper au système immunitaire en exprimant seulement les antigènes provenant de l'hôte c'est à dire étant non immunogène. L'absence d'immunogénicité peut aussi survenir dans des néoplasies spontanées. La néoplasie peut induire aussi une immunodéficience en produisant des complexes immuns circulants ou en activant les cellules T suppressives. Cette intervention du système immunitaire sera plus détaillée dans les mécanismes de cancérogenèse du nickel.

#### **4. *Métabolisme des cancérogènes***

##### *a) Introduction*

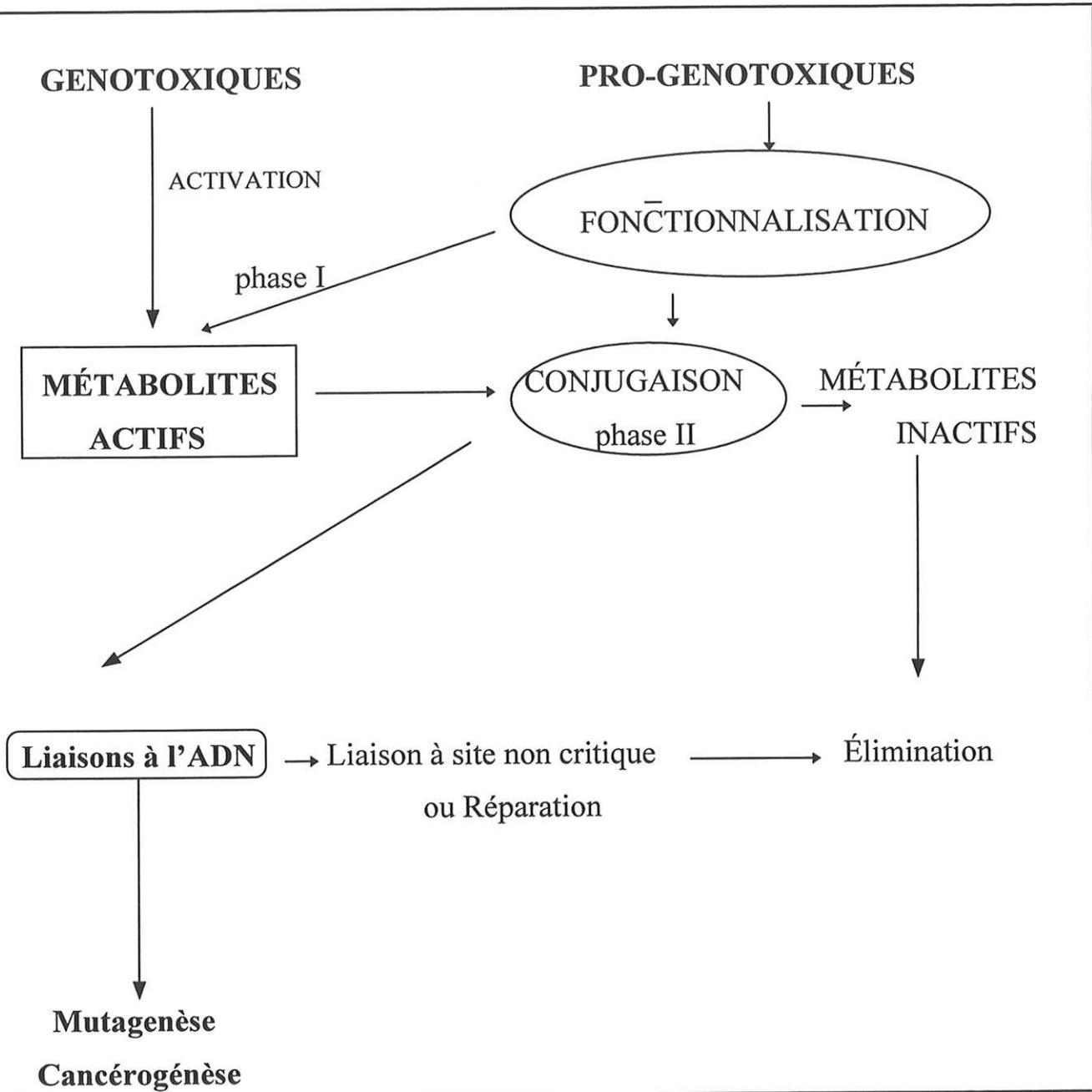
La plupart des agents chimiques cancérogènes créent des lésions sur l'ADN d'où un risque de mutation en cas de fixation de ces lésions au cours de la réplication. Parmi ces agents chimiques, certains agissent directement (génétoxiques directs) d'autres, les pro-génétoxiques, inertes à priori doivent subir une activation métabolique avant de se fixer et d'exercer leurs effets. Dans les deux cas, l'agent génétoxique direct ou le produit d'activation est un composé électrophile (métabolite ultime) susceptible de se lier de façon covalente aux sites nucléophiles de l'ADN.

On sait qu'il existe de nombreuses voies de bioactivation des pro-cancérogènes. Les voies d'oxydation, particulièrement celles impliquant les monooxygénases à cytochrome P450 sont très importantes, mais d'autres telles que celles impliquant des réactions de conjugaison, peuvent aussi être importantes dans les processus de bioactivation des pro-cancérogènes. Il apparaît aussi que, même si elles sont les plus importantes au niveau du foie, ces diverses activités sont distribuées dans les différents tissus (poumon, intestin, rein...) ce qui peut expliquer, en partie, la spécificité de certaines interactions entre des molécules et des organes cibles.

Il est également important de rappeler que des facteurs environnementaux mais aussi des facteurs physiologiques et/ou nutritionnels, peuvent entraîner des variations de ces activités et que certaines d'entre elles sont sous la dépendance de facteurs génétiques, ce qui peut expliquer en partie les différences individuelles de sensibilité aux cancérogènes.

Divers types d'enzymes sont impliquées dans les réactions de bioactivation des génotoxiques. Ce sont principalement des enzymes de la phase I (mono oxygénases, réductases...) qui catalysent la fonctionnalisation ou la modification de groupements fonctionnels. Mais cette bioactivation peut également avoir lieu après l'action des enzymes de conjugaison (phase II) qui associent le substrat avec des composés endogènes (acide glucuronique, glutathion...). Chez les animaux et l'homme, on note de larges différences individuelles de l'expression de certaines de ces enzymes. Ces variations reflètent à la fois l'influence des facteurs environnementaux mais aussi celle d'un certain polymorphisme génétique, expliquant en partie la différence de sensibilité des individus aux cancérogènes.

## Schéma général de l'activation des agents génotoxiques (figure 3)



b) *Enzymes de la phase I*

- Monoxygénases à cytochrome P450

Elles jouent un rôle important dans la bioactivation des pro-cancérogènes et commencent à être bien connues. Ce sont des complexes multi-enzymatiques localisés principalement au niveau du réticulum endoplasmique lisse et nécessitant pour leur fonctionnement de l'oxygène moléculaire, du NADPH (cofacteur), des flavines ainsi qu'un phospholipide insaturé qui assure leur insertion au sein d'une membrane. Cette enzyme se compose d'une protéine présentant une cavité dans laquelle, face à un site hydrophobe, se situe un atome de fer lié à la protéine par un résidu cystéinyl et coordonné à une molécule d'hème.

Largement distribué dans les tissus des mammifères, l'activité monoxygénasique est cependant variable selon les organes. C'est au niveau hépatique qu'elle est prépondérante mais on la rencontre également au niveau d'autres tissus (poumon, rein, intestin, surrénales, peau...) et l'intensité des bioactivations varie d'une espèce à l'autre voire d'une souche à l'autre. Elle dépend également de facteurs physiologiques. Ainsi, le sexe paraît avoir une influence, les oxydations étant généralement plus intenses chez le mâle que chez la femelle. De même, l'âge peut également déterminer : l'équipement enzymatique du nouveau-né est incomplet alors que chez les sujets âgés le métabolisme des xénobiotiques est ralenti. Par ailleurs, les conditions environnementales et nutritionnelles ainsi que certains traitements peuvent entraîner des variations de leur activité.

En fait, le cytochrome P450 est composé de multiples isoenzymes (cf. tableau 4) ayant toute la partie héminique activant l'oxygène pour permettre sa fixation sur les substrats et une apoprotéine différente lui conférant une certaine spécificité vis-à-vis des substrats. Actuellement, une quarantaine d'isoenzymes

ont été reconnus, chacune d'elles métabolisant un ou plusieurs types de substrats.

Familles	Sous-familles	Inducteurs	Molécules métabolisées	Espèces animales
I	A1, A2	$\beta$ -naphthoflavone	benzo(a)pyrène,	Rat, Souris,
		polychlorobiphényles	amines aromatiques	Lapin, Homme
		3-méthylcholanthrène		
	B1, B2		testostérone	Rat, Lapin
	C1 à C5	Phénobarbital	aflatoxine B1	Lapin
II	C8, C9	polychlorobiphényles	hexobarbital, tolbutamide	Homme
	E1		alcools, solvants	Rat, Lapin, Homme
III	A1, A2	stéroïdes	molécules endogènes	Rat
	A3, A4	dexaméthasone		Homme

-Tableau 3- : Isoenzymes du cytochrome P450

Par ailleurs, leur synthèse est régulée séparément par un mécanisme permettant d'induire et/ou de réprimer la transcription des gènes des isoenzymes. La plupart des inducteurs sont des substrats des isoenzymes qu'ils induisent. Ils stimulent ainsi leur propre métabolisme. Cependant ce mécanisme reste très complexe : certains inducteurs ont un spectre large et induisent plusieurs sortes d'isoenzymes mais peuvent également entraîner la répression de certaines autres, notamment celle d'isoenzymes constitutives, appartenant ou non au même groupe.

Parmi les réactions de phase I, ce sont principalement des N-oxydations, des époxydations, des N-déalkylations, des désaturations et des hydroxylations qui interviennent dans le processus de bioactivation des pro-génotoxiques médié par les monooxygénases à cytochrome P450.

L'oxydation des oléfines et des arènes par les monooxygénases à cytochrome P450 donne des époxydes, généralement stables pour ceux obtenus à partir des oléfines. Cependant certains composés produisent des molécules instables, capables de s'ouvrir spontanément et de donner naissance à des carbo-

cations très électrophiles réagissant aisément avec les groupements nucléophiles de l'ADN. Citons pour exemple, l'oxydation du chlorure de vinyle, utilisé dans la fabrication industrielle du chlorure de polyvinyle (PVC) et dont le pouvoir cancérigène est maintenant bien reconnu chez l'animal et chez l'homme. Après oxydation de la double liaison, si l'époxyde n'est pas éliminé sous forme de diol après hydrolyse par l'époxyhydrolase ou sous forme conjuguée avec le glutathion, l'époxychloro-éthane formé réagit préférentiellement avec le N<sup>7</sup> de la guanine mais également avec le N<sup>6</sup> de l'adénosine, le N<sup>4</sup> de la cytosine et le N<sup>2</sup> de la guanine. Ces trois derniers adduits, quoique moins abondants, présentent un potentiel génotoxique plus important que l'adduit en N<sup>7</sup> de la guanine.

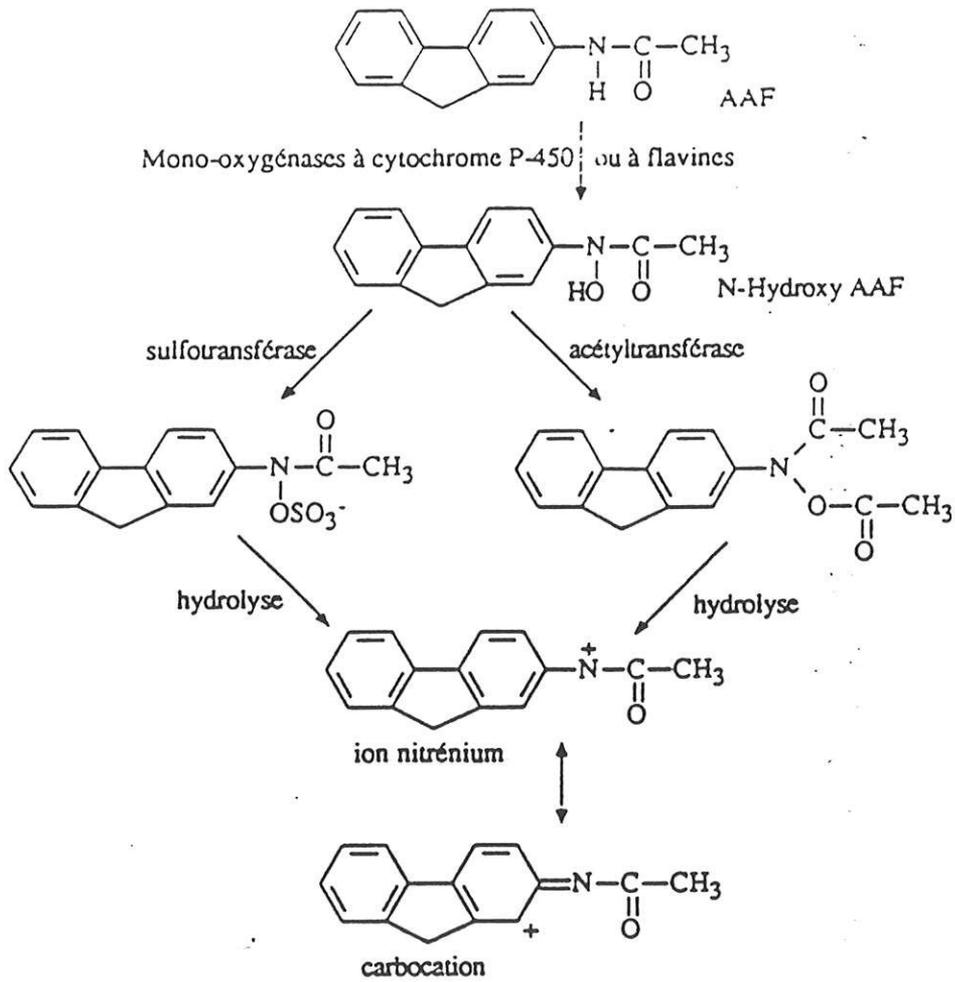
- Citons comme autres enzymes de la phase I, les monooxygénases à flavine, les peroxydases, les réductases.

### c) *Enzymes de la phase II*

Les réactions dites de conjugaison sont des réactions de la phase II qui permettent le transfert de différentes sortes de groupements (acétyle, sulfo-méthyle) ou composés hydrophiles endogènes (acide glucuronique, glutathion, glycine) à la molécule initiale ou à ses métabolites intermédiaires ou ultimes et conduisent généralement à la formation d'un produit hydrosoluble éliminé dans l'urine et/ou la bile.

#### • Acétylation

C'est une voie prépondérante de l'élimination des amines aromatiques. La N-acétyl transférase, enzyme cytosolique se trouvant principalement dans les cellules hépatiques mais également dans d'autres tissus (poumon, rein, intestin...), catalyse la fixation d'un groupement acétyl apporté par l'acétyl coenzyme A (acétyl CoA) provenant de la glycolyse. Cependant, certains composés hydroxylés peuvent devenir plus toxiques après acétylation (cf. figure 4).



**FIGURE 4**  
**Activation métabolique du 2-acétylaminofluorène**

- Chez l'homme, l'évaluation quantitative de la capacité d'acétylation révèle un polymorphisme génétique permettant de classer les individus en « acétyleurs rapides » et en « acétyleurs lents », les premiers présenteraient un risque plus élevé de développer un cancer colorectal.

- Sulfoconjugaison

C'est une des voies majeures de la conjugaison des phénols, des alcools et des amines. C'est une voie possible de conjugaison pour l'aminofluorène avec formation d'ion réactif nitrénium.

- Mercaptoconjugaison

Elle consiste dans la conjugaison de métabolites au glutathion (G-SH) afin de former un conjugué, en général non toxique car éliminé après métabolisation très rapidement dans les urines. Cette réaction est une réaction importante de protection de l'organisme contre les propriétés toxiques des composés très électrophiles (époxydes et radicaux libres) fortement réactifs. Les enzymes catalysant ces réactions sont des glutathion-S-transférases présentes dans le cytosol des cellules hépatiques, mais leur activité a également été détectée dans de nombreux autres organes (rein, intestin...). Elles sont inductibles par la plupart des inducteurs du métabolisme des xénobiotiques et plusieurs isoenzymes ont été identifiées et sont responsables de la spécificité vis-à-vis de divers substrats. Cependant, les 1-2-dihalogénoalcanes et les halogénoalcènes se conjuguent avec le glutathion pour donner des entités réactives susceptibles de former des adduits à l'ADN.

- Citons d'autre part, la glucuronoconjugaison, la méthylation et l'hydrolyse des époxydes.

Ces mécanismes de bioactivation sont nécessaires, mais non suffisants, au développement du processus génotoxique vers la cancérogenèse. D'une part, les adduits introduits dans l'ADN peuvent être éliminés par les mécanismes de réparation et d'autre part, des étapes ultérieures sont indispensables à la progression des phénomènes vers la transformation maligne.

## 5. *Génotoxicité*

Le métabolisme des principaux agents chimiques aboutit à produire une forme ultime réactive possédant un fort caractère électrophile et capable de réagir avec les sites nucléophiles cellulaires constitués par les résidus soufrés des acides aminés, les azotes à caractère aromatique (bases nucléiques, azote intracyclique de l'histidine), certains atomes de carbone des bases nucléiques et des acides aminés ainsi que les atomes d'oxygène de type hydroxyle (OH) ou carbonyle (C=O).

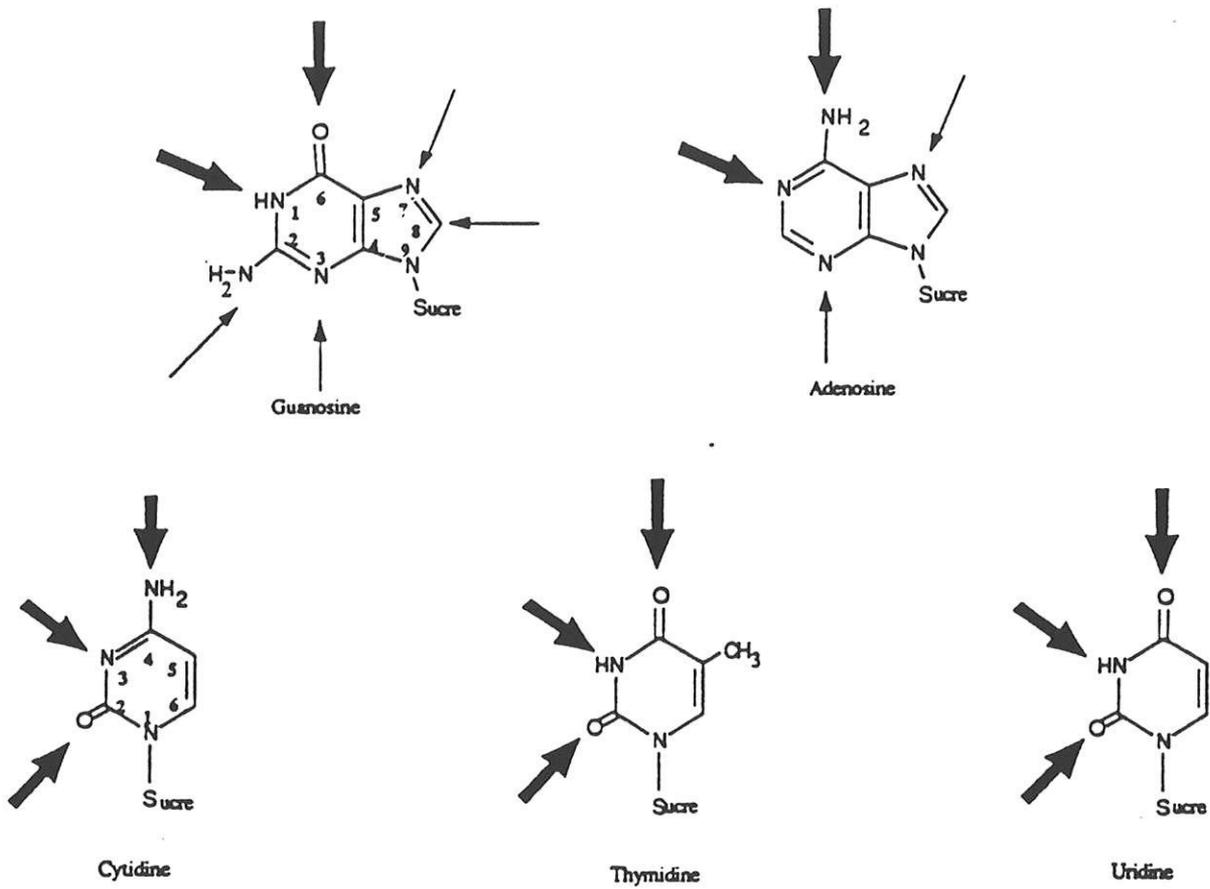
Parmi les molécules exogènes susceptibles d'avoir des propriétés génotoxiques, il convient de distinguer deux grandes familles :

- d'une part, les alkylants directs qui, sans activation métabolique, vont spontanément conduire à la formation d'entités électrophiles dans le milieu biologique ; c'est le cas, par exemple des halogénures d'alkyle et des nitrosamines.
- d'autre part, des alkylants indirects pour lesquels une activation métabolique sera nécessaire. En fait, la métabolisation de ces molécules vise à les détoxifier et à favoriser leur élimination en les fonctionnalisant et en les rendant insolubles. Cependant, les réactions enzymatiques nécessaires à cette métabolisation conduisent parfois à des intermédiaires instables possédant de fortes propriétés électrophiles.

- De la lésion à la mutation.

Parmi les nucléophiles que nous venons d'évoquer, il est bien évident que les atomes d'azote et d'oxygène des bases pyrimidiniques et puriques qui participent directement à l'information génétique vont représenter des cibles privilégiées quant à l'induction de lésions génotoxiques. Les sites nucléophiles des cinq bases nucléiques intervenant dans la transmission de l'information génétique et potentiellement génotoxiques sont les suivants : pour la guanosine, l'oxygène et le groupement NH ; pour l'adénosine le groupement NH<sup>2</sup> ; pour la cytidine, l'oxygène, le groupement NH<sup>2</sup> et l'azote ; pour la thymidine et l'uridine l'oxygène et le groupement NH. (cf. figure 5)

Sous l'effet de substances chimiques, il convient de différencier lésion et mutation, la lésion pouvant secondairement donner une mutation. Une lésion est une anomalie de structure chimique ou physique de l'ADN, transitoire, donc non transmissible aux autres cellules. Cette modification transitoire sera en principe réparée par les différents systèmes de réparation de l'ADN. Il peut s'agir de lésions non codantes qui peuvent bloquer la réplication cellulaire et aboutir à la mort cellulaire (exemple : les monoadduits du benzo(a)pyrène qui bloquent la polymérase) ou de lésions mal codantes qui, si elles ne sont pas réparées, après un cycle cellulaire vont aboutir à une modification fixée de l'information génétique et donc à une mutation transmissible aux autres générations cellulaires. En cas de mutation de cellules germinales, on observera une génération de maladies héréditaires. Les mutations sur les cellules somatiques donneront une initiation possible d'un processus cancérogène. Les mutations peuvent être des modifications de ploïdie, des aberrations chromosomiques, et des mutations géniques : substitutions de bases, glissement du cadre de lecture, délétion, duplication, insertion...



- FIGURE 5 -

Le terme mutation peut être appliqué aux modifications concernant :

⇒ La quantité de matériel génétique, l'organisation de l'information génétique, la séquence des nucléotides de l'ADN.

Il en résulte trois grandes classes de mutations :

⇒ Mutations de ploïdie

⇒ Aberrations chromosomiques

⇒ et mutations géniques, qui peuvent être :

des substitutions de bases (transitions, transversions); des glissements du cadre de lecture (frameshift) par délétion ou addition d'une ou plusieurs bases, ce qui aboutit à la sécrétion de fausses protéines ou à l'apparition rapide de codons non sens; des délétions, des duplications, des insertions d'exons, le plus souvent les délétions résultent de cassures du double brin de l'ADN.

D'autres altérations de l'ADN peuvent survenir : ruptures simples ou doubles brins ; pontages intra-brins : par exemple, en l'absence de tout autre facteur environnemental, les rayonnements UVB et UVC de la lumière solaire sont capables d'induire une réaction photochimique qui conduit, lorsque deux pyrimidines sont voisines sur un même brin, à la formation de dimères qui constituent des pontages covalents intra-brins ; des pontages inter-brins qui peuvent résulter de l'action d'agents alkylants bifonctionnels ou encore de la photoaddition de molécules comme les psoralènes ; pontages ADN-protéines et éventuellement simple intercalation d'une molécule entre deux plateaux de base.

L'origine de ces mutations peut être :

- une répllication erronée de l'ADN sur une matrice non modifiée qui génère des mutations spontanées.

C'est la conséquence de mésinsertions de bases par les polymérase, d'alignements défectueux des deux brins d'ADN au moment de la réplication, d'insertion d'éléments transposables...

En principe, les taux spontanés des mutations sont maintenus à  $(10)^{10}$  dans les cellules normales par des mécanismes biochimiques qui assurent la fidélité des ADN polymérase, par la mise en oeuvre des systèmes de réparation fidèles (cf. infra).

- une réparation erronée de l'ADN par défaut de système post réplcatif de correction des mésappariements.
- une réplication erronée de l'ADN sur matrice modifiée (mutation induite).

## 6. *Mécanismes de réparation*

### • Mécanismes conservatifs

Les systèmes de réparation normaux sont destinés à maintenir l'intégrité de l'information génétique. Ils sont constitutifs, c'est à dire qu'ils sont constamment présents dans la cellule et prêts à intervenir à tout instant ; en outre ils sont conservatifs, ce qui se traduit par une restauration précise de l'information génétique initiale.

### ⇒ Glycosylases et méthyltransférases

L'ADN est une molécule chimiquement fragile qui peut se dégrader facilement même dans des conditions physiologiques. Par exemple, la liaison glycosidique entre les purines et le désoxyribose est thermolabile au point que l'on estime la formation de sites apuriques entre 5000 et 10000 par cellule et par jour à 37°C. Des enzymes spécifiques, les insérases sont capables de repérer ce type de lésion et de réinsérer les bases manquantes sans toucher à l'enchaînement phosphodiester. Un autre exemple est constitué par la désamination de l'adénine et de la cytosine qui survient spontanément et qui conduit

respectivement à l'hypoxanthine et à l'uracile. Ces deux bases n'existant pas normalement dans l'ADN, il n'est pas surprenant qu'elles soient rapidement éliminées. Il existe à cet effet des glycosylases qui vont rompre la liaison base-sucre et conduire à des sites apuriniques ou apyrimidiniques qui seront reconnus et corrigés par le système évoqué ci-dessus ou par un système d'excision-resynthèse.

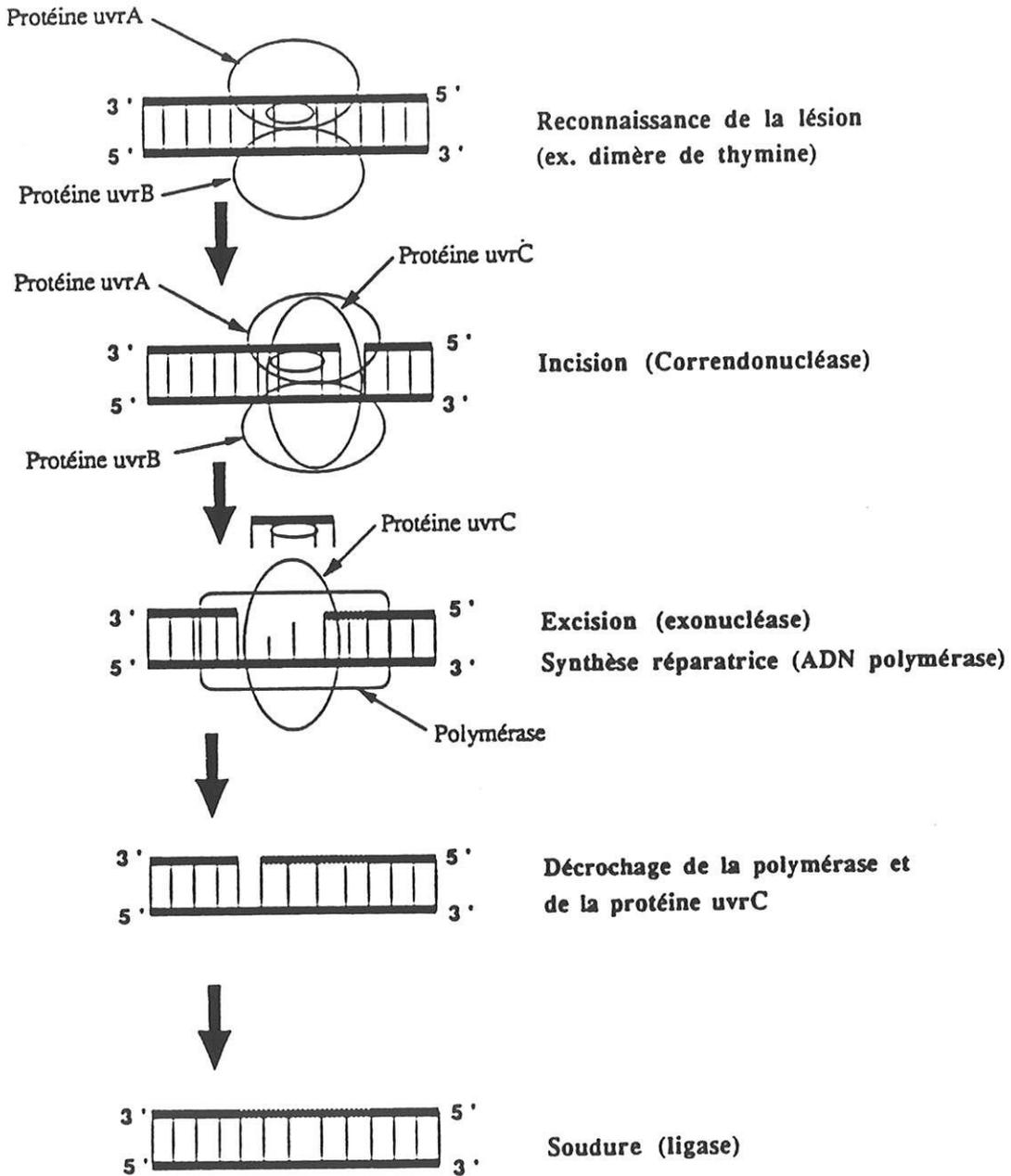
On connaît notamment des systèmes analogues qui interviennent dans la réparation des bases alkylées comme par exemple la méthyl-7-guanine et qui font intervenir une endonucléase spécifique (Ap endonucléase) qui va couper le brin au voisinage de la lésion, une exonucléase qui va couper le brin de l'autre côté de la lésion, puis une ADN polymérase qui va resynthétiser la partie éliminée et enfin une ligase qui va rétablir la continuité du squelette.

#### ⇔ Photoréactivation

C'est un système inductible dont le mécanisme a été mis en évidence chez les procaryotes qui possèdent une enzyme dite de photoréactivation (photolyase), codée par le gène *phr*. L'enzyme a la propriété de reconnaître sélectivement les dimères de pyrimidine formés sous l'effet du rayonnement UV et de se fixer à eux. En présence d'une nouvelle irradiation entre 320 et 500 nm, l'enzyme rompt les liaisons entre les deux bases composant le dimère et restitue les deux thymines initiales avant de se décrocher du brin d'ADN.

#### ⇔ Excision-resynthèse

C'est un mécanisme prédominant dans la réparation de lésions très diverses de l'ADN (dimères de pyrimidines, pontages inter-brins, adduits covalents volumineux résultant de l'action de métabolites réactifs, de molécules exogènes sur les bases nucléiques...). Le processus se déroule de manière séquentielle et fait intervenir 3 gènes *uvrA*, *uvrB*, *uvrC* qui interviennent par le biais de leur protéine selon la séquence du schéma suivant : (figure 6)



- FIGURE 6 -

Réparation par excision-resynthèse

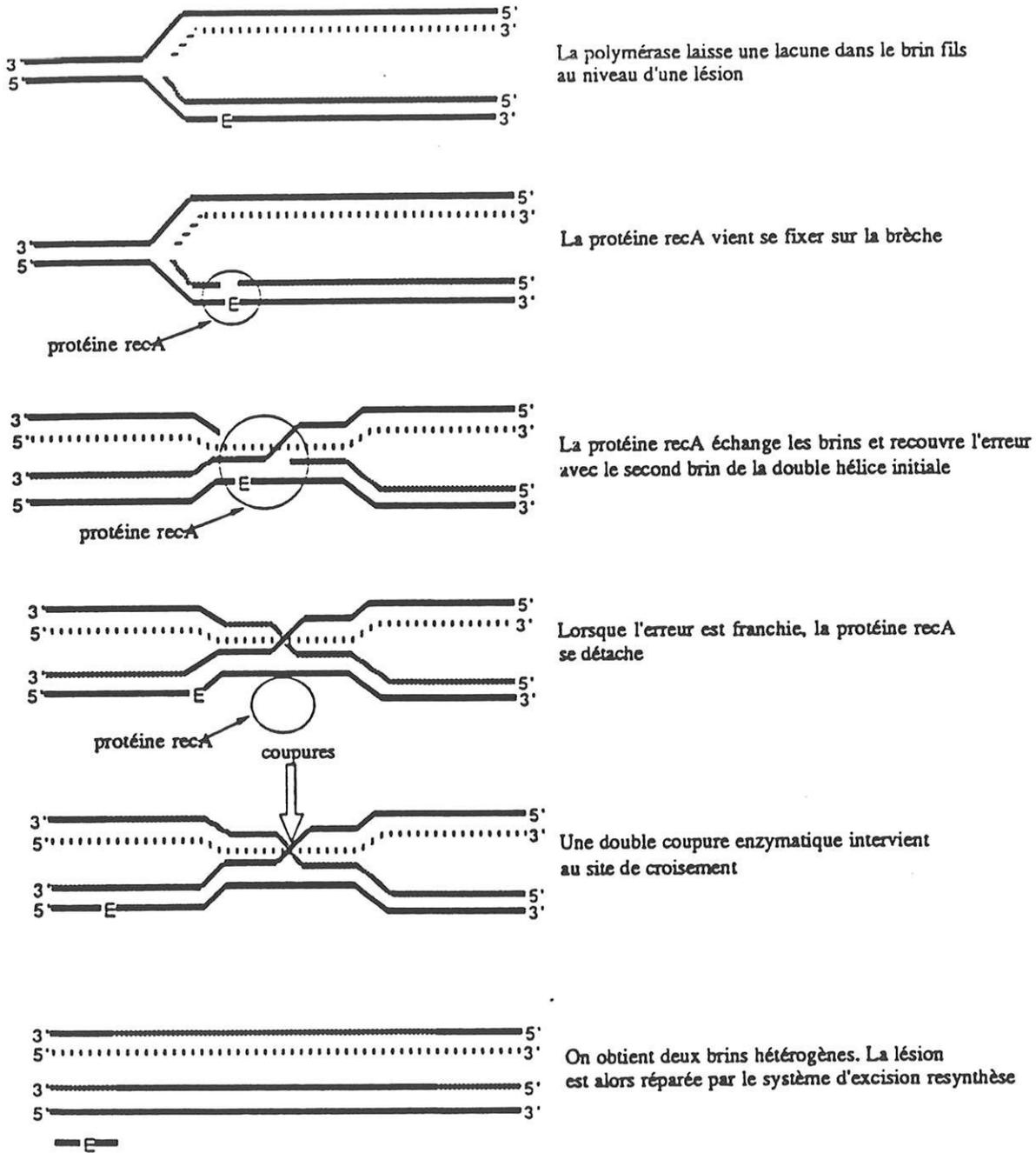
⇒ Réparation post-réplivative (recombinaison)

Il met en oeuvre une protéine codée par le gène *recA*. Cette protéine a la propriété de se fixer sur la partie simple brin porteuse de la lésion et d'empêcher l'appariement correct des bases par la polymérase (cf. figure 7).

- Mécanismes fautifs. Le système SOS.

Ces différents systèmes de réparation fidèle sont pour la majorité d'entre eux, constitutifs c'est à dire qu'ils sont toujours présents. Certains sont adaptatifs, mais leur induction reste relativement lente et limitée. Dans l'hypothèse d'une invasion massive, ces défenses naturelles peuvent se saturer et se révéler incapables de réparer la totalité des lésions engendrées dans les cellules. En l'absence d'autres moyens de défense, ces agressions conduiraient à la mort cellulaire : cependant la nature s'est dotée d'autres systèmes de réparation que l'on a longtemps cru être inductibles et qui, en cas de détresse, vont suppléer aux systèmes constitutifs pour assurer la survie au prix d'un manque de fidélité dans la conservation de l'information génétique. En fait, on sait aujourd'hui que ces systèmes sont en partie constitutifs mais qu'ils interviennent avec une cinétique beaucoup plus lente, ce qui rend leurs effets visibles seulement dans les cas d'insuffisance des mécanismes fidèles de réparation.

Il met en jeu une protéine codée par le gène *LexA* qui s'avère mutée dans des souches d'*Escherichia Coli* particulièrement sensibles à la fois aux rayons UV et aux rayons X. On sait aujourd'hui que la protéine *lexA* est en fait un répresseur qui commande, outre sa propre expression, celle d'un nombre important de gènes intervenant dans la réparation de l'ADN (*uvrA*, *uvrB*, *uvrC*), dans les réactions de recombinaison génétique et d'une manière plus générale dans les mécanismes de réplication et de contrôle des structures de l'ADN. L'ensemble de ces gènes ont en commun dans leur opérateur une séquence de 30 nucléotides reconnu spécifiquement par LexA.



- FIGURE 7 -

Réparation post-répliquative par recombinaison

En l'absence de dommage de l'ADN, ce système de régulation n'est pas activé dans la vie normale de la cellule mais, en présence de lésions post-répliquatives, la protéine recA va être activée ce qui a pour conséquence de permettre l'expression des gènes contrôlés par cette dernière et d'induire les systèmes de réparation et de recombinaison (cf. figure 8).

## LESIONS DE L'ADN

(distorsion de l'hélice

ou

blocage de la réplication)

= **SIGNAL SOS**

détresse de l'ADN  
Save Our Synthesis  
(SOS) : sauvegarder  
notre synthèse

activation de protéine RecA

clivage des répresseurs de *lexA* et du  
prophage  $\lambda$  des bactéries lysogènes

- dérépression du gène *recA*

### INDUCTION DES FONCTIONS SOS

induction de  
réparation par  
recombinaison

induction de  
réparation par exci-  
sion de nucléotides  
(*uvrABC*)

induction de  
**voie mutagène**  
= **bypass de lésions**  
**MUTATIONS**  
(fonction de der-  
nier ressort qui  
permet la survie de  
la cellule)

### RESULTAT

- réparation complète
- ↗ survie de la cellule
- ↗ mutagénèse
- ↗ recombinaison
- développement du prophage

## 7. Mécanismes épigénétiques

La notion de cancérogenèse multiphasique implique une étape de promotion tumorale qui fait intervenir des mécanismes d'expansion clonale des cellules préalablement initiées. Les substances douées d'action promotrice, promoteurs tumoraux, répondent donc à une définition opérationnelle ; ce sont des substances qui, administrées à long terme après une dose initiatrice d'un cancérogène génotoxique, provoquent l'apparition d'un taux important de tumeurs et/ou en raccourcissent le délai d'apparition. Les mécanismes mis en jeu sont de nature épigénétique, c'est à dire qu'ils n'interfèrent pas directement avec la structure du génome, même s'ils peuvent en affecter secondairement le fonctionnement.

Cependant, certaines substances reconnues comme cancérogènes dans des expérimentations *in-vivo* à long terme ne donnent pas de réponses positives dans les tests de génotoxicité et sont pour cette raison dites cancérogènes non génotoxiques. Ces substances agissent par elles mêmes, sans l'intervention préalable d'un agent initiateur connu. Une des hypothèses généralement avancée pour expliquer le mode d'action de cette catégorie de substances est qu'elles se comporteraient comme des promoteurs tumoraux vis-à-vis de cellules ayant subi une initiation spontanée préalable. La fréquence spontanée de mutations chez l'homme varie de  $10^{-8}$  à  $10^{-5}$  selon les gènes considérés. Ces mutations spontanées regroupent la plupart des types de mutations auxquelles s'ajoutent la recombinaison mitotique, la conversion des gènes et la non-disjonction des chromosomes. Leur origine se trouve dans l'exposition à des agents physiques et chimiques de l'environnement qui constituent une sorte de bruit de fond mutagène et également dans certains mécanismes endogènes. Au nombre de ceux-ci figurent l'instabilité chimique et les erreurs de réplication de l'ADN dont la fréquence est estimée à  $10^{-9}$ - $10^{-10}$ , ainsi que dans la production de radicaux li-

bres oxygénés provenant du métabolisme cellulaire normal et de la peroxydation des lipides.

Ces radicaux libres seraient responsables de  $10^4$  lésions de l'ADN par cellule et par jour dont la majeure partie se trouve heureusement réparée avec une grande efficacité ; un pourcentage résiduel de lésions réparées de manière incorrecte contribuerait à élever le taux spontané de mutations. L'existence d'une initiation spontanée a été démontrée aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Les cancérogènes non génotoxiques pourraient donc jouer un rôle très important dans le déclenchement de certains cancers par l'intermédiaire de mécanismes épigénétiques.

Ces cancérogènes non génotoxiques posent des problèmes de détection et d'évaluation du risque. Ce sont des produits qui n'interagissent pas directement avec l'ADN mais qui peuvent secondairement induire des événements génétiques. Par exemple : l'accélération de la prolifération cellulaire, en augmentant la réplication de l'ADN entraîne l'augmentation de mutations spontanées par des erreurs de réplication ou une conversion d'adduits de l'ADN en mutation.

Ces cancérogènes non génotoxiques sont :

- des promoteurs provoquant un accroissement de l'expansion clonale des cellules néoplasiques ou pré néoplasiques (TPA, TCDD).
- des cancérogènes peroxisomaux accélérant la prolifération cellulaire par libération d'enzymes peroxisomales.
- des cancérogènes cytotoxiques induisant une nécrose, souvent spécifiques d'organes, (cancérogènes hépatiques non génotoxiques : tétrachlorure de carbone, furane...).
- des hormones régulatrices de la prolifération cellulaire avec forte spécificité d'organe (di ethyl stilbestrol et carcinome de l'endomètre).
- des cancérogènes solides : agents irritants, inflammatoires (par exemple, l'amiante, mais les théories d'action sont discutées).

Enfin, il existe des cancérogènes très puissants comme le benzo(a)pyrène, l'aflatoxine B1, la diéthylnitrosamine qui agissent à la fois par des mécanismes génétiques (ce sont des agents génotoxiques) et épigénétiques (altérations membranaires et des voies de transduction, stimulation de la prolifération cellulaire). Il convient de rappeler que la distinction entre cancérogènes complets et initiateurs réside dans la dose de cancérogène appliquée au début de protocole. Toute substance cancérogène a un pouvoir initiateur ; l'expression de ses potentialités cancérogènes s'accomplit par la sommation des doses de cette substance et/ou par l'intervention ultérieure d'un agent promoteur.

## **B. Cancérogenèse spécifique des métaux**

### **1. Généralités**

Les métaux diffèrent des autres substances toxiques par le fait qu'ils ne sont ni synthétisés ni détruits par l'homme.

Les métaux sont probablement les plus vieux toxiques connus de l'homme. L'utilisation du plomb aurait débuté plus de deux mille ans avant Jésus-Christ ou on le retrouvait comme sous produit de l'extraction de l'argent.

Hippocrate décrivait en 370 avant Jésus-Christ des coliques abdominales chez un homme qui extrayait des métaux.

L'arsenic et le mercure sont cités par Theophraste et Erebus (370 - 287 avant Jésus-Christ). L'arsenic était obtenu lors de la fusion du cuivre et de l'étain et une de ses premières utilisations fut la décoration des tombes égyptiennes. Paradoxalement, des métaux ayant un intérêt toxicologique actuel ne sont que récemment connus de l'homme.

Le cadmium fut trouvé dans des minerais contenant du carbonate de zinc pour la première fois en 1817.

Environ 80 des 105 éléments de la table périodique sont considérés comme des métaux mais moins de trente ont démontré une toxicité chez l'être humain.

L'importance de métaux plus rares et moins connus comme l'iridium ou le gallium peut augmenter avec leurs nouvelles applications en micro électronique, thérapies anti-tumorales et autres nouvelles technologies.

Les limites conceptuelles de la toxicologie des métaux continuent de s'élargir. Historiquement la toxicologie des métaux concernait les effets aigus et manifestes comme les coliques abdominales du plomb ou la diarrhée sanglante et l'anurie après ingestion du corrosif sublimé (mercure). Actuellement on note un intérêt grandissant dans la recherche des effets chroniques et à long terme pour lesquels les relations de cause à effet ne sont pas évidentes.

Il est nécessaire d'avoir une meilleure connaissance du métabolisme des métaux particulièrement aux niveaux tissulaire et cellulaire où des effets spécifiques peuvent survenir. La plupart des métaux donne des atteintes multiviscérales mais chaque métal a un effet particulier pour un tissu ou un organe spécifique (Waalkes et coll 1992).

## **2. *Relation dose effet.***

La dose ou l'évaluation de l'exposition à un métal peut être un concept multidimensionnel, fonction du temps ainsi que de la concentration du métal.

La définition la plus précise de la dose est la quantité de métal à partir de laquelle les cellules des organes manifestent un effet toxique. Les résultats d'une mesure biologique unique peuvent refléter une exposition récente ou passée, dépendants du temps de rétention dans les tissus. Un déterminant essentiel

du comportement toxique et métabolique d'un métal est sa demi-vie biologique : soit le temps pris par l'organisme pour excréter la moitié de la quantité accumulée.

Les demi-vies biologiques du plomb et du cadmium sont de vingt à trente ans alors que pour des métaux tels que l'arsenic, le cobalt et le chrome elles ne sont que de quelques heures à quelques jours. Pour le mercure inorganique, elle est de quelques jours pour le compartiment sanguin mais de nombreux mois pour le corps entier. Les cibles cellulaires des métaux peuvent être : des réactions enzymatiques, les membranes et les organites cellulaires.

L'effet toxique du métal implique habituellement une interaction de l'ion métallique libre avec sa cible toxicologique. La toxicité est déterminée par la dose au niveau cellulaire et des facteurs tels la forme chimique (ou l'espèce) et la liaison par ligand.

Les composés alkyles sont liposolubles et passent directement les membranes biologiques, inchangés par le milieu environnant. Ils sont seulement lentement désalkylés ou transformés en sels inorganiques. En conséquence leur excrétion tend à être plus lente que les formes inorganiques et le modèle de toxicité des formes organiques tend à différer de celui des formes inorganiques. Pour exemple l'alkyl mercure est primitivement un neurotoxique alors que le chlorure de mercure a une toxicité rénale. Les métaux qui ont une forte affinité pour le tissu osseux comme le plomb et le cadmium ont un long temps de rétention et tendent à s'accumuler avec la durée d'exposition.

Le sang, les urines et les cheveux sont les tissus les plus accessibles pour mesurer une exposition ou une dose. Ils sont parfois rapportés comme indicateurs tissulaires. Les concentrations sanguines et urinaires reflètent le plus souvent une exposition récente et mieux corrélés aux effets aigus. Signalons une exception : le cadmium urinaire qui peut refléter une lésion rénale relative à une accumulation du cadmium dans le rein. La répartition du métal entre les cellules et le plasma et entre les composants filtrables et non filtrables du plasma pour-

rait fournir de plus précises informations en ce qui concerne la présence de formes biologiquement actives d'un métal. Une telle répartition est maintenant une donnée bien connue pour d'autres éléments. Par exemple pour le calcium, le calcium ionisé est de loin la forme la plus active de ce métal.

### 3. *facteurs influençant la toxicité des métaux*

Ils sont importants pour déterminer les risques dans des populations sensibles. Parmi ces facteurs citons : l'interaction avec les métaux essentiels (sélénium, cuivre, fer...), la formation de complexes métaux-protéines, l'âge et l'étape de développement, les habitudes de vie, la forme chimique métallique, le statut immunitaire de l'hôte.

⇒ L'interaction du toxique avec les métaux essentiels survient quand le métabolisme du métal est similaire à celui de l'élément essentiel : on pense que les métaux non essentiels incluant les métaux cancérogènes suivent souvent des voies métaboliques similaires à celles des métaux essentiels. Les métaux cancérogènes peuvent imiter ces métaux et fréquemment désorganiser leur métabolisme et leur fonction. Par exemple, beaucoup de métaux sont transportés dans la cellule par des protéines destinées à transporter les éléments essentiels. En outre, les affinités de fixation sur le récepteur sont habituellement similaires. Signalons que les métaux essentiels peuvent aussi être cancérogènes. Le meilleur exemple est celui du chrome pour lequel le niveau d'exposition et l'état d'oxydation transforment le métal d'un élément trace essentiel en un agent fortement cancérogène (chrome hexavalent). De plus, le zinc et le cuivre peuvent être cancérogènes dans des circonstances d'exposition inhabituelles comme des injections directes dans certains tissus. Le fer injecté en intramusculaire de façon combinée avec des hydrates de carbone pourrait aussi produire des tumeurs aux points d'injection. Clairement cela indique que les systèmes

biologiques ont des mécanismes par lesquels les métaux peuvent être effectivement accumulés et utilisés, mais ces systèmes ont des capacités limitées et une fois dépassées même les métaux essentiels peuvent avoir des effets contraires ou défavorables incluant la cancérogénicité.

L'absorption des métaux toxiques par le tissu pulmonaire ou gastro intestinal peut être influencée par un élément essentiel particulièrement si le métal partage ou modifie le mécanisme homéostatique comme cela survient pour le plomb, le calcium et le fer et pour le cadmium et le fer.

Les métaux toxiques peuvent influencer le rôle des métaux essentiels comme cofacteurs pour les enzymes ou autres processus métaboliques. Plomb, cadmium et vitamine D ont une relation complexe affectant la minéralisation de l'os.

- ⇒ Des complexes métaux-protéines impliqués dans la détoxification ont été décrits pour quelques métaux.
- ⇒ Les sujets aux âges extrêmes de la vie sont plus sensibles à la toxicité que la plupart des adultes.
- ⇒ Les habitudes de vie comme le tabagisme, l'ingestion d'alcool peuvent avoir des influences indirectes sur la toxicité : La fumée de cigarette contient elle même des métaux tel que le cadmium. L'ingestion d'alcool influence indirectement la toxicité par des modifications de la prise alimentaire comme la réduction de minéraux essentiels.
- ⇒ L'exposition a plus d'une forme chimique d'un même métal au même moment peut survenir, par les intermédiaires de synthèse.
- ⇒ Pour les métaux qui produisent des réactions d'hypersensibilité, le statut immunologique de l'individu devient une variable supplémentaire. Les métaux provoquant des réactions immunes sont le Ni, le chrome, le plomb, l'or, le platine. Les effets cliniques sont variés mais impliquent un des quatre types de réponses auto immunes :

- Type I : hypersensibilité immédiate ou anaphyllactique mettant en jeu les anticorps IgE circulants spécifiques.
- Type II : Cytotoxicité directe mettant en jeu le système du complément rarement retrouvée pour les métaux.
- Type III : Hypersensibilité avec complexes immuns circulants.
- Type IV : Hypersensibilité retardée mettant en jeu les lymphocytes T sensibilisés lors d'un premier contact asymptomatique.

#### 4. *Cancérogenèse*

A travers la longue histoire de l'exposition humaine aux métaux, la connaissance du pouvoir cancérigène des composés métalliques s'est développée lentement et la plupart des informations ont été obtenues récemment. Des cas rapportés de cancers de la peau dus à l'exposition à l'arsenic sont connus dès le XIX<sup>ème</sup> siècle mais les études épidémiologiques des observatoires ont moins de cinquante ans et il n'y a pas actuellement de confirmation par des expériences animales. Le plomb serait le seul métal connu pour être cancérigène chez l'animal par administration orale alors que chez l'homme il n'y a que quelques cas rapportés.

D'autre part, certaines études animales qui utilisent des voies d'administration différentes de celles auxquelles les hommes peuvent être exposés comme l'injection intrapéritonéale, sous cutanée ou intra musculaire qui produisent souvent des tumeurs aux sites d'injection, typiquement des sarcomes, ont des limites pour l'extrapolation chez l'homme.

L'identification des métaux cancérigènes dans l'industrie devient de plus en plus compliquée car l'homme est rarement exposé à un seul métal mais plus souvent à des mélanges. Ces multiples expositions créent la possibilité de synergie ou d'augmentation des effets toxiques. Se pose aussi la question du rôle

promoteur ou cocancérogène des métaux avec les cancérogènes organiques en raison de leur persistance dans les tissus : exemple du plomb. Il semble que la forme ionique soit responsable des effets cancérogènes. Typiquement les métaux n'ont pas d'activation métabolique au moins dans le sens de la création d'espèces réactives. Les formes ioniques sont fréquemment déjà réactives. Cependant il y a quelques exceptions comme les changements d'état d'oxydation des composés du chrome exigés pour le transport cellulaire et qui produit un chrome hexavalent cancérogène.

On pense actuellement que les métaux peuvent être classés soit comme génotoxiques pour lesquels l'exposition résulte en une lésion de l'ADN avec modifications de l'expression génique conduisant à la formation tumorale, soit non génotoxiques où l'agent réalise une transformation tumorale par d'autres voies.

- Les effets génotoxiques des métaux peuvent être des cassures du simple brin, du double brin, des liaisons ADN-ADN ou ADN-protéines ou production de radicaux avec lésions de l'ADN. La molécule d'ADN présente un nombre important de sites potentiels pour la liaison avec le métal. Certains métaux semblent se lier de façon préférentielle aux phosphates comme le Ni, alors que d'autres comme le cadmium se lie aux bases. Dans chaque éventualité, le métal lié à l'ADN peut en modifier la conformation et donc augmenter ou diminuer l'expression génique et diminuer la fidélité de la réplication et, ou affecter la synthèse ou la réparation.

Indirectement, les métaux peuvent entraîner la formation de radicaux avec l'ADN qui en retour causent des lésions variables de l'ADN incluant cassures du simple ou double brin, liaisons ADN-protéines.

D'autres mécanismes génotoxiques indirects peuvent inclure l'inhibition des enzymes de réparation, ainsi la modification des enzymes de réplication de l'ADN (ADN polymérase) peut entraîner une imprécision et une infidélité de la réplication.

Les interactions des métaux avec les protéines de l'ADN qui régulent l'expression génique peuvent modifier la conformation de l'ADN et donc cette expression. Les protéines en doigt de zinc (fingers-loops protéines) qui se fixent sur des boucles de l'ADN en des sites spécifiques sont une classe de protéines de régulation. Il existe une hypothèse selon laquelle la substitution du zinc par le cadmium, le cobalt ou le Ni dans ces protéines pourrait jouer un rôle dans la cancérogenèse des métaux mais cette hypothèse est discutée, de la même façon, d'autres protéines de régulation pourraient être attaquées par les métaux de cette manière.

De plus, des modifications dans la synthèse de l'ADN incluant réduction ou réparation inexacte peuvent aussi conduire à une expression génique altérée. Au total, on peut retenir comme action des métaux pouvant altérer l'expression génique :

- changement de la conformation de l'ADN
  - liaison des métaux aux protéines de régulation
  - altération de la fidélité de réplication
  - altération de la synthèse de l'ADN
  - modification de la réparation
- Parmi les mécanismes potentiels non génotoxiques, il faut retenir les effets immunotoxiques. Beaucoup de métaux peuvent être immunosuppresseurs et une telle immunotoxicité autoriserait l'émergence de malignités qui auraient pu être éliminées normalement par le système immunitaire. Par exemple, l'augmentation de leucémies virales induites chez la souris par le cadmium semble être due à un effet immunosuppresseur de celui-ci. Cet aspect est actuellement peu étudié. Cependant, Frenkel et coll en 1993, ont tenté de savoir si les expositions professionnelles aux dérivés de métaux cancérogènes provoquaient des réponses inflammatoires immunes, objectivées par la présence de titres élevés d'anticorps reconnaissant les bases d'ADN oxydées.

Les sérums de soudeurs et de travailleurs d'une usine de batteries de Cadmium/Ni ont été analysées. Pour déterminer les lésions spécifiques et non spécifiques, une thymidine oxydée couplée à une albumine bovine ont été utilisées comme antigène. Les titres d'anticorps étaient significativement plus élevés dans les groupes les plus fortement exposés au Ni et au cadmium. Les groupes plus faiblement exposés avaient aussi des taux élevés mais non significatifs. Ces résultats indiquent que ce type d'anticorps pourrait être un biomarqueur éventuel de l'exposition aux métaux potentiellement cancérigènes avec probablement un effet dose.

La toxicité chronique peut aussi participer aux mécanismes non génotoxiques par lesquels les métaux sont indirectement responsables de la formation tumorale. Aboutissant à la mort cellulaire, elle pourrait conduire à une augmentation de la mitogénèse par une réparation génératrice d'événements mutationnels spontanés pouvant aboutir à une émergence spontanée de tumeurs. On pense que les tumeurs rénales induites par le plomb pourraient être dues aux effets chroniques néphrologiques du métal.

Signalons aussi que les métaux peuvent avoir à la fois des effets cancérigènes et des effets anti cancéreux : ceci peut être lié à la dose ou à la structure chimique mais aussi dans certains cas à une réponse tissulaire spécifique : le platine est par exemple utilisé comme agent de chimiothérapie anticancéreuse mais est aussi incriminé dans l'apparition de cancer.

Des tests prédictifs *in vitro* utilisés sur des systèmes non mammifères comme le test d'AMES ne semblent pas être aussi sensibles que pour les composés organiques.

### **C. Cancérogenèse du nickel**

Il est connu depuis plus de cinquante ans que l'exposition professionnelle au Ni prédispose l'homme aux cancers des poumons et des fosses nasales.

En 1958, les premières études épidémiologiques (Doll 1958, Mastromattéo 1967, Sunderman 1968) montrent dans une raffinerie de Ni en Grande Bretagne une augmentation par cinq du risque de cancer du poumon et par cent cinquante du risque pour les cancers des fosses nasales comparé à la population générale. En 1990, dans le rapport du comité international de la cancérogenèse chez l'homme, Doll et coll présentent les résultats de 9 études de cohortes et d'une étude cas témoins chez des travailleurs du Ni (cf. infra). Depuis de nombreuses études ont été réalisées tant chez l'animal que chez l'homme pour tenter de mieux comprendre les mécanismes de la cancérogenèse de ce métal et même si les procédés initiaux de production ayant abouti à ces observations ont évolué, il persiste un risque avéré de cancers naso sinusiens.

## *1. Données expérimentales chez l'animal*

### *a) Selon la voie d'exposition*

Les données les plus nombreuses concernant la cancérogénicité du Ni et de ses composés après inhalation sont fournies par l'IARC (1990) :

Le Ni métallique a été testé chez la souris, le rat et le cochon. Les études après exposition par inhalation sont insuffisantes pour une estimation de la cancérogenèse (Hueper 1958, Hueper et Payne 1962).

Les alliages de Ni n'ont pas bénéficié d'études pour cette voie d'exposition.

Le Ni monoxyde a été testé chez le rat et le hamster. Ces deux études sont insuffisantes pour l'estimation de la cancérogenèse (Horie et coll 1985 ; Glaser et coll 1986 ; Wehner et coll 1975 ; 1979).

Le Ni subsulfide a été testé par inhalation chez le rat. Après cette exposition, les rats ont montré une augmentation significative de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes des poumons (Ottolenghi et coll, 1974).

Les sels de Ni (sulfate chlorure acétate) n'ont pas été testés par cette voie.

Le Ni carbonyl après inhalation chez le rat a montré une augmentation du nombre des carcinomes pulmonaires deux ans après le traitement initial (Sunderman et coll 1957 ; 1959 ; 1965).

*b) Selon le mécanisme d'action*

- Effets immunotoxiques

Halley et coll (1990) déterminent l'immunotoxicité de trois composés du Ni à des concentrations variées après treize semaines d'inhalation chez la souris. Ils trouvent que les effets immunotoxiques dépendent de la dose et de la forme physico chimique. Le Ni subsulfide pourrait diminuer le niveau d'activité des cellules NK (natural killer) alors que le Ni oxyde et le Ni sub sulfide ensemble inhiberaient la phagocytose des macrophages alvéolaires.

Smialowicz et coll (1984, 1985, 1987) conduisent une série d'expériences pour étudier les effets immunologiques du Ni chlorure chez le rat et la souris. D'après leurs résultats, le Ni exerce son effet de façon prédominante sur la réponse immune à cellules T, la réponse humorale n'étant pas affectée de façon significative; la cellule NK est une cible des effets immunotoxiques, le niveau d'activité des cellules NK est diminué considérablement par l'administration de Ni in vivo et ni vitro. L'injection de Ni peut entraîner une diminution de l'élimination des cellules tumorales dans le poumon et augmenter le risque de développer un cancer.

Judde et coll (1987) confirment la relation entre la dépression de l'activité des cellules NK et le développement de tumeurs chez des rats ayant reçu du Ni. Au contraire, l'activation des cellules NK pourrait prévenir la cancérogénicité du Ni. Récemment Kasprzak et coll (1991) ont suggéré qu'une seule injection intra musculaire d'antigène de mycobactérium bovis réduit de façon significative le taux d'incidence tumorale résultant de l'administration de Ni subsulfide

chez les rats F344/NCR. Cela pourrait expliquer le nombre de cellules NK et de macrophages trouvés au site d'injection du Ni et de mycobactérium bovis.

L'interféron est un autre facteur immunologique important inhibant le développement tumoral : il semblerait qu'un pré-traitement par des composés du Ni (comme le Ni sulfide cristallin) puisse réduire l'action de l'interféron mais le Ni sulfide amorphe n'aurait pas cet effet (Jaramillo 1989).

Sur la base de ces différentes études, nous pouvons conclure que les effets inhibiteurs du Ni sur la réponse cellulaire immune, spécialement sur l'activité des cellules NK et la production de l'interféron peut être en rapport avec le développement de tumeurs malignes induites par le Ni chez l'animal (Shen et Zhang, 1994 ; Mac Coy et Kenney 1992).

- Lésions chromosomiques induites par les composés du Ni :

Les aberrations chromosomiques, les échanges de chromatides soeurs induites par les composés du Ni ont été étudiées in vitro et in vivo.

Sen et Costa (1985) rapportent que la concentration et la forme des composés cancérigènes du Ni (Ni sulfide cristallin et Ni chlorure) ont une importance sur l'incidence des échanges de chromatides soeurs sur des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Ils ont aussi trouvé que les lésions chromosomiques induites in vitro sur ces cellules survenaient préférentiellement dans les régions hétérochromatiques qui contiennent le plus de protéines. La haute affinité des ions Ni pour les protéines et leur faible affinité pour l'ADN peut expliquer ces résultats. En plus, Conway et Costa (1989) affirment qu'une grande proportion de souches cellulaires transformées par le Ni avaient des délétions partielles ou complètes du bras long du chromosome X. Ce changement semble important dans la cancérogenèse du Ni comme si un gène suppresseur était situé sur ce bras.

- Lésions sur l'ADN et les protéines : mécanismes moléculaires

Après l'endocytose des particules des composés du Ni, une partie des ions entre dans le noyau. Ono et coll (1981) ont retrouvé des traces du métal dans le noyau et le nucléole de cellules hépatiques de rats, la teneur de Ni et de chrome y était significativement plus élevée que dans le reste de la cellule. Ils ont confirmé que les ions Ni ont une plus faible affinité pour l'ADN que pour les acides aminés. Par conséquent la plupart des ions Ni contenus dans le noyau peuvent interagir avec l'histone indiquant l'importance de l'interaction Ni protéine dans la cancérogénèse de ce métal.

Ciccarelli et coll (1982 ; 1983) ont mis en évidence des complexes acides nucléiques-Ni-histone chez des rats traités par le Ni et suggèrent que le Ni pourrait entraîner les lésions de l'ADN par la formation de ces complexes.

D'autre part, Datta et coll (1991), Littlefield et coll (1991) ont montré que les ions Ni pouvaient augmenter l'oxydation, l'hydroxylation et la déglycosylation des bases (désoxynucléosides et désoxynucléotides) induites par les espèces réactives de l'oxygène.

Pour Sunderman (1989) et Costa (1989) il semble que la biodisponibilité cellulaire du Ni, c'est à dire la possibilité pour les composés du Ni d'entrer dans les cellules cibles et libérer les ions Ni, soit un facteur majeur des effets cancérogènes de ces composés.

Ciccarelli et coll (1982) ont mis en évidence un effet dépendant de la concentration sur l'incidence des lésions de l'ADN. Ils ont observé une augmentation de cassures de brin et de liaisons avec l'ADN dans des noyaux de cellules rénales de rats traités par du Ni carbonate à des doses de 15 à 20 mg/kg mais pas de lésions significatives chez ceux ayant reçus 10 mg/kg.

Robison et Costa (1982) ont confirmé ces résultats dans des cellules CHO cultivées, exposées à du Ni chloride (1  $\mu$ -10 $\mu$ g/mL) et à du Ni sulfide cristallin (1, 5, 20,  $\mu$ g/mL). Il est intéressant de voir que le magnésium peut prévenir les

effets des ions Ni sur l'hétérochromatine et donc inhiber les lésions induites par le Ni de façon significative (Kasprzak et coll, 1985). On peut en déduire que la lésion d'ADN dans l'hétérochromatine joue un rôle important dans le processus de cancérogenèse du Ni.

- Mutations induites par le Ni

Rossetto, Turnbull et Nieboer (1994) ont caractérisé les mutations induites par le Ni dans une lignée cellulaire ovarienne d'hamster chinois (AS52). Les composés testés sont : le  $Ni_3S_2$ , le  $Ni(OH)_2$ , le  $NiSO_4$ . Cette lignée manque d'un gène endogène pour l'hypoxanthine phosphoribosyl transférase (*HPRT*) mais possède un gène bactérien inséré codant pour la guanine hypoxanthine phosphoribosyl transférase (*gpt*). Leurs résultats suggèrent qu'une variété de mécanismes génotoxiques sont impliqués dans l'activité mutagène des composés du Ni : quand on compare les mutants spontanés et induits, ceux générés par l'exposition aux composés du Ni montrent une augmentation de délétions de gènes relatives aux mutations ponctuelles.

En 1994 Lin, Dowjat et Costa ont montré que la transformation de cellules humaines par le Ni entraînait la perte de la phosphorylation de la protéine rétinoblastome (pRb). Elle a été étudiée dans des cellules clonales dérivées de cellules souches d'ostéoblastes humains (HOS TE-85) et transformées par des NiS (Ni sulfide). Les cellules mères HOS sont incapables de proliférer dans un milieu agar mais, elles acquièrent cette propriété après traitement par le NiS cristallin. La pRb est trouvée seulement sous forme hypophosphorylée dans huit des neuf clones transformés par le Ni alors que dans les cellules souches la pRb apparaît à la fois sous la forme phosphorylée et déphosphorylée. Ni l'expression génique rétinoblastome (Rb) ni sa phosphorylation ne sont affectées par les traitements intenses par le Ni des cellules HOS. Les clones HOS transformés par le Ni expriment les régulateurs principaux de la phosphorylation de Rb soit

la cycline E et la cdk-2 à des niveaux identiques aux cellules mères. Quand un plasmide contenant le gène normal *Rb* est transféré dans ces cellules transformées, cela restaure la voie de phosphorylation *Rb* observée chez les cellules mères et les cellules acquièrent un phénotype normal c'est à dire qu'ils sont incapables de pousser sur le milieu agar. Cela suggère qu'une mutation a été induite dans les cellules transformées et qu'elle altère la phosphorylation et le fonctionnement de la protéine *Rb*, de plus cette mutation autorise les cellules humaines transformées par le Ni à acquérir une croissance indépendante.

En 1993, Patierno, Dirscherl et Xu mettent en évidence une transformation de cellules épithéliales de la trachée de rat en cultures cellulaires immortelles par des composés du Ni. La cytotoxicité du Ni subsulfide, du Ni oxyde et du Ni sulfate a été étudiée par l'évaluation de la capacité à former des colonies et immortaliser les cellules de l'épithélium trachéal (RTE). Le Ni subsulfide entraîne une cytotoxicité dose dépendante entre 1 et 5 micro g/ml. L'action cytotoxique du Ni oxyde et du Ni sulfate entraîne une stimulation modérée de la croissance. Pendant les premières 24 heures de traitement, des particules de Ni subsulfide assimilées sont retrouvées dans les vésicules de phagocytose des cellules à la périphérie de toutes les colonies de cellules RTE alors que les particules de Ni oxyde ne sont pas assimilées mais adhèrent aux cellules. Sept à dix jours après, les particules de Ni sulfide ne sont plus visibles, mais celles de Ni oxyde restent observables pendant cinq semaines. Pendant trois à cinq semaines après la transformation, les particules de Ni oxyde assimilées sont observées dans des cellules non vacuolées à la périphérie des colonies. Les trois composés du Ni augmentent significativement la fréquence de transformation des cellules RTE, par ordre décroissant :  $Ni_3S_2$ , NiO,  $NiSO_4$ . Ces résultats suggèrent que les cellules épithéliales respiratoires sont des cibles pour les capacités de transformation de plusieurs composés du Ni, mais ces transformations peuvent être différentes en fonction des propriétés physico chimiques de chaque composé.

- Lésions oxydatives induites par le Ni

En 1994, Huang, Klein et Costa, ont montré que le  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  cristallin augmentait spécifiquement la formation d'oxydants dans les noyaux de cellules CHO détectés par la dichlorofluoresceine (DCF). Elle est utilisée comme sonde fluorescente pour détecter les oxydants formés dans les cellules CHO après un traitement par le Ni. Les cellules ont été traitées par les composés du Ni, puis incubées avec du diacétate de fluorescéine (DCF-dAC). Le DCF-dAC non polaire entre facilement dans les cellules, et est hydrolysé par les estérases en dichlorofluorescéine polaire qui est piégée en intra cellulaire. Après une action catalytique de la peroxydase, le DCFH peut être oxydé en DCF fluorescent par des oxydants comme  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Le  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  cristallin augmente spécifiquement la formation d'oxydants dans les noyaux de ces cellules vivantes mais les particules de  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  n'augmentent pas la fluorescence par DCF comme quand il est ajouté in vitro à des noyaux. Cette étude est unique par le fait qu'elle montre spécifiquement la distribution des oxydants dans le cytosol et/ou dans le noyau des cellules traitées par le Ni.

En 1991, Misra, Rodriguez et North ont étudié la peroxydation lipidique induite par le Ni sur différentes races de souris ainsi que l'interaction avec les systèmes de défenses antioxydants. La peroxydation lipidique et les enzymes de détoxification de l'oxygène actif tels la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GSH-Px) la superoxyde dismutase (SOD) ainsi que le glutathion, le glutathion S-transférase (GST), la glutathion réductase ont été titrés dans les reins de différentes races de souris (possédant des niveaux d'activité enzymatique différents) trois à quarante huit heures après une injection unique intrapéritonéale de  $170\mu$  mol de Ni acétate par kilo de poids. Chez les souris témoins qui avaient reçues  $340\mu$  mol d'acétate de sodium par kilo les niveaux d'enzymes et de GSH n'ont pas variés dans le temps mais étaient différents selon les races. Chez les souris traitées par le Ni, on observe une augmentation transitoire de la peroxy-

dation lipidique, elle était plus élevée chez les souches ayant les taux les plus faibles de GSH et GSH-Px. Les effets du Ni sur le glutathion et sur les enzymes sont dépendants du temps et incluent une inhibition ou une augmentation transitoire des différents niveaux d'enzymes. Il semble que la GSH et la GSH-Px soient importantes pour la prévention des lésions oxydatives induites par le Ni.

En 1993, Srivastava, Hasan et Gupta ont étudié le rôle protecteur de la métallothionéine (MT) dans les lésions oxydatives induites par le Ni : ils ont évalué le rôle des MT du zinc, de l'argent et du cadmium dans la protection des lésions peroxidatives produites par le Ni. Leurs résultats démontrent que la MT zinc fournit le maximum de protection contre la mortalité induite par le Ni chez la souris et sert aussi d'antagoniste capable d'inhiber la peroxydation lipidique produite par le Ni comparée à la MT du cadmium ou de l'argent. La MT zinc fournit aussi une protection contre la peroxydation lipidique microsomale de l'ascorbate de fer et inverse l'inhibition de la séquestration du calcium entraînée par le Ni. Ils concluent que la MT zinc pourrait servir d'antioxydant physiologique contre les lésions oxydatives produites par le Ni.

- Effets sur les étapes de la cancérogenèse

En 1990, Kasprzak et coll démontrent que l'initiation peut être induite par du Ni acétate et la promotion par du barbital de sodium sur des cellules rénales de rat mâles F344. L'ion Ni soluble donné à des rats F344/NCr sous forme d'une seule injection de Ni acétate tétrahydraté à une dose de 90 $\mu$  mol par kilo de poids entraîne une initiation efficace de tumeurs épithéliales corticales rénales. Les tumeurs sont révélées par des dosages ultérieurs avec le promoteur connu qu'est le barbital de sodium (acide 5,5 diéthyl barbiturique, sels de sodium dissous dans de l'eau à une concentration de 500 ppm). Seul un rat ayant reçu l'injection de Ni sans promotion ultérieure développe un adénome cortical rénal alors que de multiples tumeurs sont retrouvées chez les rats initiés par le Ni et

ayant eu la promotion par le barbital de sodium. Parmi les adénocarcinomes corticaux, quelques uns ont métastasés aux poumons, au foie et à la rate uniquement chez ceux ayant subi l'initiation et la promotion, aucune augmentation d'incidence de tumeurs initiées par le Ni n'a été trouvée dans d'autres tissus où le barbital de sodium est connu pour promouvoir la cancérogenèse comme le foie et la thyroïde.

Parallèlement, Kasprzak, Diwan et Rice (1994) ont démontré que le fer accélère alors que le magnésium inhibe la cancérogenèse du Ni dans le rein des rats. Les effets du carbonate basique de magnésium (MgCarb) et la poudre métallique de fer ( $\text{Fe}^0$ ) sur la cancérogenèse du Ni subsulfide ( $\text{Ni}_3\text{S}_2$ ) ont été testés sur les reins de rats mâles F344/Ncr. Les rats ont reçu des injections de  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  seules (soit  $62\mu\text{mol}$  de Ni) ou avec des doses équimolaires de MgCarb et de  $\text{Fe}^0$  dans le cortex rénal du pôle du rein droit. Les contrôles ont reçu du MgCarb et du  $\text{Fe}^0$  ou 0,1 ml d'une solution aqueuse avec 50% de glycérol. L'incidence finale de tumeurs rénales deux ans après les injections de  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  seules ou mélangées avec le fer était de 60%. Cependant, les rats ayant reçu du  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  et du fer, ont développés les tumeurs plus rapidement. Au contraire, l'incidence des tumeurs rénales chez le rat ayant reçu  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  et MgCarb était seulement de 20%. Aucune tumeur rénale n'a été observée chez les contrôles. Toutes les tumeurs rénales étaient d'origine mésoenchymateuse, quelques unes avaient métastasées aux poumons et à d'autres organes. Trois à trente cinq jours après l'injection, les reins traités avec du  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  seul montraient nécrose, inflammation, fibrose et changements dégénératifs de l'épithélium tubulaire proximal au point d'injection. Des lésions similaires mais moins sévères étaient observées chez ceux ayant reçu  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  et  $\text{Fe}^0$ . La nécrose était moins importante dans les reins injectés avec  $\text{Ni}_3\text{S}_2$  et MgCarb mais la fibrose et les changements dégénératifs étaient identiques à l'autre groupe. Ainsi le magnésium est antagoniste pour la cancérogenèse du Ni dans le rein du rat alors que le fer tend à l'augmenter. Ce

résultat peut être lié respectivement à des effets atténuants et accroissants du magnésium et du fer sur la réponse inflammatoire à  $\text{Ni}_3\text{S}_2$ .

## 2. *Données expérimentales chez l'homme.*

- Effets génotoxiques

En 1982, Waksvick et Boysen, ont trouvé des taux élevés d'aberrations chromosomiques mais pas d'échanges de chromatides soeurs dans deux groupes de travailleurs d'une raffinerie de Ni. Le premier groupe de 9 travailleurs, était exposé aux activités de grillage, d'extraction, de concassage et aux composés suivants : Ni monoxyde et Ni subsulfide. Les taux aériques de Ni étaient de  $0,5\text{mg}/\text{m}^3$  et les taux plasmatiques étaient  $4,2\ \mu\text{g}/\text{l}$ . Le second groupe était employé à l'électrolyse et exposé principalement au Ni chloride et au Ni sulfate, Les taux aériques de Ni étaient de  $0,2\ \mu\text{g}/\text{m}^3$  et les taux plasmatiques de  $5,2\ \mu\text{g}/\text{l}$ .

En 1984, Waksvick et coll étudient 9 travailleurs retraités de la même usine qui avaient le même type d'exposition avec des taux atmosphériques de Ni supérieurs à  $1\text{mg}/\text{m}^3$ , pendant 25 ans ou plus. Ils ont été sélectionnés à partir d'un groupe de travailleurs connu pour avoir une dysplasie nasale, et des taux plasmatiques de Ni de  $2\ \mu\text{g}/\text{l}$ . Ces retraités montrent un taux élevé d'aberrations chromosomiques et une augmentation de fréquence de cassures des chromatides par rapport à des retraités non exposés.

Deng et coll en 1988 ont étudié les aberrations chromosomiques dans les lymphocytes sanguins de travailleurs chinois exposés et ont trouvé qu'une fréquence élevée d'échanges de chromatides soeurs et d'aberrations chromosomiques étaient en rapport avec des niveaux d'exposition élevés.

Un taux significativement élevé d'aberrations chromosomiques chez des lymphocytes en culture obtenus de soudeurs a été observé par Elias et coll

(1989) et confirme l'existence d'un lien entre la concentration sérique de Ni et la fréquence des lésions chromosomiques.

Costa, Zhitkovich et Toniolo en 1993, ont étudié les liaisons ADN protéines chez des soudeurs et leurs implications moléculaires. Une nouvelle méthode de détection de ces liaisons impliquant la précipitation sélective de l'ADN contenant les protéines liées par le  $K^+$  sodium dodecyl sulfate a été utilisée dans le sang de 21 soudeurs et chez 26 sujets contrôles mâles d'âge et de caractéristiques raciales identiques qui n'étaient pas exposés aux travaux de soudure. L'ADN est quantifié par fluorescence. Même si les concentrations de Ni et de chrome dans le sang périphérique ne diffèrent pas entre les sujets des deux groupes, un quart des soudeurs ont des niveaux de liaisons ADN-protéines au dessus de la limite supérieure des contrôles. Ainsi, beaucoup de soudeurs semblent être porteurs d'un excès de liaisons ADN-protéines suggérant une exposition à des agents favorisant ce phénomène et un effet biologique détectable de ces conséquences génotoxiques potentielles. Les cassures du brin d'ADN, les cassures ADN-protéines, les échanges de brin sont les lésions les plus fréquemment retrouvées après l'interaction avec le Ni.

Reynolds et Anderson (1991) ont détecté l'activation du gène *ras* par des mutations ponctuelles dans beaucoup de cancers pulmonaires chez l'homme et chez la souris. Haugen et coll (1989) ont trouvé que dans des cellules épithéliales rénales transformées chez l'homme, le Ni augmentait l'expression du gène *ras* suggérant une action synergique entre le Ni et oncogène *ras*. Avec la technique des anticorps monoclonaux, la présence des oncoprotéines peut être détectée dans le sérum et les tissus et le risque du cancer pour des cancérrogènes professionnels comme le Ni pourrait être identifié. Brandt-Rauf et coll (1988) ont mis en évidence la présence de protéine 21 dans 14 cas de cancers pulmonaires sur 15 et chez 1 travailleur sur 16 indiquant que cette présence pourrait être associée au risque de cancer pulmonaire. Même si des investigations similaires ne peuvent être réalisées directement pour des travailleurs du Ni, on peut

espérer qu'avec la meilleure connaissance des oncogènes, une nouvelle approche du risque lié au Ni pourra être réalisée prochainement.

### 3. *Conclusion*

A ce jour, l'évaluation de l'IARC est la suivante :

- il y a des preuves suffisantes chez l'homme de la cancérogénicité du Ni sulfate et des mélanges des Ni oxydes et sulfides rencontrés dans l'industrie de raffinage.
- les preuves sont insuffisantes chez l'homme pour la cancérogénicité du Ni métallique et des alliages nickelés.
- il y a des preuves suffisantes en expérimentation animale pour la cancérogénicité du Ni métallique, des Ni monoxydes, des Ni hydroxydes et des Ni sulfides cristallins.
- il y a des preuves limitées en expérimentation animale pour la cancérogénicité des alliages nickelés, du nickelocène, du Ni carbonyle, des sels de Ni, des Ni arsenides, du Ni antimonide, des Ni selenides et du Ni telluride.
- les preuves sont insuffisantes en expérimentation animale pour la cancérogénicité du Ni trioxyde, du Ni sulfide amorphe et du titanate de Ni.

L'évaluation globale est que les composés du Ni sont cancérogènes chez l'homme, ils appartiennent au groupe 1, le Ni métallique est possiblement cancérogène chez l'homme, il appartient au groupe 2B.

## Chapitre IV ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS DES FOSSES NASALES ET DES SINUS LIES AU NICKEL

Le doute pour que les travailleurs des raffineries de Ni soient enclins à développer des tumeurs du tractus respiratoire surgit en 1928 quand le Docteur John Jones, médecin de Clydach au Pays de Galles diagnostique deux cas de carcinomes de l'ethmoïde en une seule année. Parce que de telles néoplasies sont rares et que ces patients travaillent tous deux à la raffinerie de Ni, il rapporte ces cas à la compagnie. En 1933, quand plusieurs cas de cancers de poumons sont aussi diagnostiqués chez des travailleurs de la raffinerie, l'existence d'un risque cancérigène semble clair. Depuis cinquante ans, des études épidémiologiques dans différents pays ont montré de façon probante que les travailleurs postés à certaines opérations de raffinage, de grillage, de fusion et d'électrolyse du Ni avaient un risque fortement augmenté de cancers nasosinusiens. (Doll, 1958, 1970, 1990).

Le cas de la raffinerie de Clydach a été étudié d'un point de vue épidémiologique à partir de la seconde moitié des années 30.

Il est à l'origine de la reconnaissance dans la liste britannique des maladies professionnelles des cancers des poumons et du nez chez les travailleurs ayant été exposés à un poste où le Ni est raffiné par décomposition de composés gazeux. Le résumé de l'ensemble des études réalisées dans cette raffinerie permet d'aboutir aux conclusions suivantes (Cuckle H, Doll R, Morgan L, 1980) : il y a eu un excès de cancer du poumon et du nez chez les ouvriers embauchés avant 1925. Un risque résiduel de cancer du poumon s'est maintenu au moins pour les individus embauchés entre 1925 et 1930. Les postes de travail où les risques de cancer les plus forts ont été enregistrés sont les fours (étape du grillage) et la production de sulfate de cuivre. Les modifications intervenues au cours des années suivantes dans cette raffinerie (changement du procédé de grillage en 1930, modification de la composition de la matte, utilisation de masques à partir de 1923, disparition de l'arsenic en 1924) ont permis de réduire le risque sans qu'il soit possible d'en déduire les agents susceptibles d'avoir été responsables de ces risques. Ces études n'apportent pas la preuve que le Ni carbonyl soit l'agent cancérigène responsable de la surmortalité observée. Certains auteurs (Morgan 1958) considèrent que la forte contamination en arsenic de la poussière de grillage en particulier doit être prise en compte pour expliquer la surmortalité de cette cohorte. De plus, pour Peto et coll, le risque de cancer du nez apparaît fortement lié à l'âge de la première exposition, ce qui n'est pas vrai pour le cancer du poumon. Il est tout à fait inhabituel de constater qu'un risque relatif de cancer croisse avec l'âge comme c'est le cas ici pour le cancer du nez : pour ces auteurs, les évolutions du risque laissent supposer l'existence d'un agent cancérigène initiateur pour le cancer du poumon et promoteur pour le cancer des cavités nasales (un initiateur devrait entraîner un accroissement de risque indépendant de l'âge alors qu'un promoteur devrait induire un accroissement du risque d'autant plus élevé que l'âge augmente).

En effet, la probabilité que les cellules d'un individu aient été altérées croît avec l'âge et cette probabilité joue un rôle important dans la théorie multi étape

de la cancérogénèse sur laquelle Peto et coll s'appuient pour faire leurs remarques.

Les risques de cancer observés à Kristiansand en Norvège, sont bien de même nature que ceux observés à Clydach, mais là encore, aucun composé ou ensemble de composés n'a pu être identifié comme responsable du risque accru de cancer. Au cours du procédé (qui est différent de celui de Clydach), le grillage, la fusion et l'électrolyse se sont révélés des étapes particulièrement dangereuses en regard du risque professionnel. Contrairement à Clydach, il est difficile d'affirmer que les causes des cancers professionnels ont été éliminées par les modifications technologiques intervenues au cours du fonctionnement de la raffinerie de Kristiansand.

On ne peut donc affirmer connaître les produits ou/et les situations de l'industrie du Ni générateurs de risque de cancer chez les travailleurs. Les cancers du nez et des poumons sont de toute évidence associés aux opérations de frittage, de calcination dans les raffineries de Ni. L'étape d'électrolyse est également associée à des risques de cancers du nez et du poumon.

En 1990, le rapport du comité international de la cancérogénèse du Ni chez l'homme, dirigé par Sir Richard Doll, présente une mise à jour des plus importantes études épidémiologiques réalisées, soient neuf études de cohorte et une étude cas témoins. Les industries concernées sont l'extraction, la fonderie, le raffinage et les sociétés réalisant des alliages. Les variétés de Ni étudiées sont divisées en quatre catégories : le Ni métallique, l'oxyde de Ni, le Ni soluble et le Ni sulfide incluant le Ni sub-sulfide. Les industries concernées sont les suivantes : la raffinerie INCO à Clydach au pays de Galles ; la raffinerie de Falconbridge à Kristiansand en Norvège ; la compagnie INCO à Ontario Canada ; celle de Huntington en Virginie aux U.S.A. ; celle de Outokumpu en Finlande ; l'exploitation minière de Falconbridge Ontario Canada ; celle de Hanna en Oregon U.S.A. ; la Société le Nickel en Nouvelle Calédonie ; l'usine de barrières de

diffusion gazeuse à Oak Ridge Tennessee U.S.A ; la compagnie d'alliages Henry Wiggin à Hereford en Angleterre. Le principal propos de cette étude est d'arriver à une meilleure compréhension du risque cancérigène chez l'homme en fonction de l'exposition aux différentes formes de Ni.

## **A. Risque cancérigène selon les caractéristiques physico-chimiques**

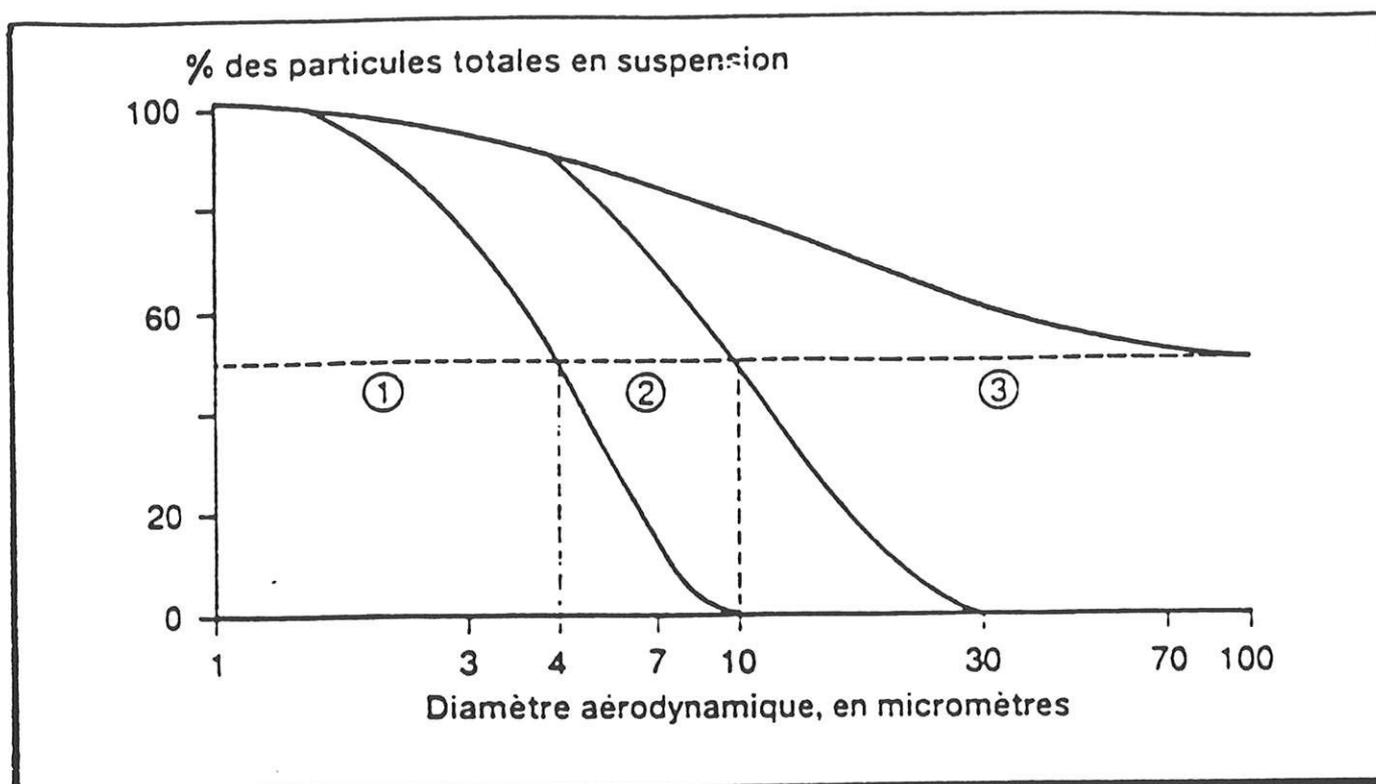
### **1. Solubilité**

La principale conclusion à laquelle aboutit l'étude de ces neuf cohortes, est que plus d'une forme de Ni peut entraîner des cancers des cavités nasosinusiennes et des poumons. Bien que la plupart des cancers respiratoires observés chez les travailleurs de raffinerie de Ni soient attribués à l'exposition d'un mélange de Ni oxyde et de Ni sulfide à très hautes concentrations, l'exposition à de fortes concentrations de Ni oxydes en l'absence de Ni sulfide est aussi associé à une augmentation du risque de cancers naso-sinusiens et des poumons. Il y a aussi des preuves que l'exposition au Ni soluble augmente le risque de ces cancers et qu'il puisse augmenter les risques quand il est associé avec des formes moins solubles. Pour ces auteurs, aucune preuve évidente n'a été obtenue pour suggérer que l'exposition professionnelle au Ni ou à ses composés entraîne d'autres cancers que ceux des fosses nasales et des poumons. D'autres questions restent sans réponse, les auteurs ne peuvent préciser le niveau d'exposition auquel le Ni devient un fort risque. Cette étude suggère que le risque de cancer respiratoire est essentiellement lié à une exposition au Ni soluble (chlorure, nitrate, sulfate) à des concentrations supérieures à 1mg Ni/m<sup>3</sup> et à des expositions à des formes moins solubles (oxyde, hydroxyde, bisulfure)

à des concentrations supérieures à 10 mg Ni/m<sup>3</sup>. Les auteurs n'ont pu donner aucune valeur d'exposition pour le cancer des fosses nasales et des sinus.

## 2. *Granulométrie*

L'inhalation de polluants aériques est la principale voie d'exposition des gaz et des formes particulières des métaux. L'étendue des réponses aux métaux inhalés est vaste. La lésion et l'inflammation peuvent survenir en réponse à des formes inoffensives de poussières accumulées. Les métaux peuvent initialement produire des lésions focales qui avec le temps conduisent à des fibroses extensives et à des tumeurs. Plusieurs facteurs incluant les espèces chimiques, la solubilité, la concentration dans l'air inhalé, la taille des particules et leur forme aérodynamique influencent sur l'effet toxique. Ce diamètre aérodynamique équivalent joue un rôle majeur dans la toxicité des particules inhalées. Les particules ayant un diamètre aérodynamique équivalent de 5 µm ou plus sont déposées de façon prédominante dans la région naso pharyngée par impaction. La vitesse importante de l'air et la nature tortueuse des passages aériens nasopharyngés entraînent des changements de direction fournissant un environnement idéal pour l'impaction des particules. La majorité des particules ayant un diamètre aérodynamique de 1 à 5 µm traverse cette région et généralement se dépose dans la région trachéo bronchique par sédimentation mais la déposition par impaction survient aussi. La sédimentation est favorisée par les flux lents qui tiennent compte du temps pour la déposition par les forces gravitationnelles. (figure 9)



Les fractions conventionnelles sont représentées par les zones délimitées par les courbes. ① : alvéolaire ; ② : trachéobronchique ; ① + ② : thoracique ; ③ : extra-thoracique ; ① + ② + ③ : inhalable

Cela signifie que 50 à 100% des particules inférieures à  $4\mu\text{m}$  se déposent au niveau alvéolaire. 100% des particules de  $0,5$  à  $1\mu\text{m}$  sont retrouvées dans les alvéoles. Au delà de  $30\mu\text{m}$ , le dépôt s'effectue en extra-thoracique, principalement au niveau de l'épithélium nasal (Moulin 1991).

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la description granulométrique des fumées de soudage (Hewett 1995 ; Rendall et coll 1994 ; Kusaka et coll 1992). Il apparaît que le soudage génère des particules inférieures à  $1\mu\text{m}$  de diamètre aérodynamique équivalent (DAE). En moyenne les DAE s'échelonnent entre  $0,25$  et  $0,5\mu\text{m}$ . Par contre les travaux de ponçage, meulage, polissage et perçage génèrent des particules beaucoup plus grosses, supérieures à  $50\mu\text{m}$ . Dans ce cas, le dépôt est essentiellement extra-thoracique et nasal.

L'hygroscopicité (tendance à absorber l'humidité de l'air) est un facteur qui peut altérer la taille des particules et donc leur déposition. Les sels métalliques mais non les oxydes sont souvent hygroscopiques et grossissent à la chaleur, dans l'atmosphère saturée du tractus respiratoire. Ainsi l'augmentation de taille des particules dans les régions naso-pharyngées et trachéobronchiques modifierait la déposition globale et régionale des particules.

Le nombre de particules influencerait la toxicité des métaux inhalés. Pour une masse égale de matériel atteignant et se déposant dans la région alvéolaire, les particules de petit diamètre l'emporteraient en nombre sur les particules de plus gros diamètre.

Des facteurs supplémentaires physiologiques et pathologiques interviennent. Pendant une respiration calme, l'espace mort reste relativement grand en comparaison du flux et ainsi une grande proportion de particules inhalées ne peuvent atteindre la région alvéolaire avant d'être exhalées. Lors d'un travail physique important pendant lequel de grands volumes sont inhalés à de hautes vitesses, l'importance de l'espace mort diminue et les turbulences augmentent. Un plus grand nombre de particules s'impacteraient dans les voies aériennes

plus larges, la sédimentation et la diffusion dans les petites voies et les alvéoles augmenteraient aussi.

Les circonstances modifiant le calibre des voies aériennes comme les maladies respiratoires chroniques ou le tabagisme influencent la déposition et peuvent augmenter la toxicité des métaux inhalés.

## **B. Risque cancérigène selon le processus incriminé**

### ***1. Raffinage Grillage***

En 1989, Sunderman et coll rassemblent les diagnostics histopathologiques pour 100 cancers naso-sinusiens et 259 cancers du poumon chez des travailleurs de raffineries de Ni du pays de Galles, du Canada et de la Norvège. L'histopathologie était répartie comme suit : 48% d'épithéliomas pavimenteux, 39% de carcinomes anaplasiques et indifférenciés, 6% d'adénocarcinome, 3% de carcinomes transitionnels et 4% de diverses tumeurs malignes. Cette étude suggère que la distribution histopathologique des différents cancers naso-sinusiens est conforme à la distribution habituelle observée dans la population générale (en contraste avec la prédilection de l'adénocarcinome des travailleurs du bois). Cependant, dans la raffinerie du pays de Galles, les travailleurs porteurs d'un cancer naso-sinusien ont une plus forte proportion de carcinomes indifférenciés et anaplasiques que leurs homologues du Canada et de Norvège. Mais les auteurs précisent que cette conclusion histologique est incertaine : les lames histologiques n'ayant pas été revues. Les différences apparentes peuvent refléter des critères histologiques disparates (la désignation du carcinome anaplasique utilisée au pays de Galles correspond probablement à l'épithélioma pavimenteux peu différencié décrit en Norvège et au Canada).

En 1991, Karjalainen et coll publient une étude sur le risque de cancer de travailleurs d'une fonderie de cuivre et de Ni et d'une raffinerie en Finlande. Un total de 1388 travailleurs (1339 hommes et 49 femmes) employés depuis au moins 3 mois ont été suivis de 1953 à 1987 par le registre finlandais du cancer. Un total de 67 cancers a été diagnostiqué chez les hommes, aucun cancer n'a été retrouvé chez les femmes. Le risque chez les hommes a été analysé en tenant compte du site initial de l'exposition au Ni, du type de travail, du temps de latence entre la première exposition et la date du diagnostic. Dans la cohorte des travailleurs de la raffinerie un seul cas de cancer naso-sinusal a été observé contre 0,02 attendu, mais il n'a pas été noté d'augmentation significative des autres types de cancer.

Une autre étude, dans une raffinerie de Ni par procédé hydrométallurgique à Fort Saskatchewan Alberta Canada, a été réalisée par Egedahl et coll sur 716 hommes employés depuis au moins un an de 1954 à 1984. La mortalité totale était significativement plus basse que celle attendue, (27 décès contre 47 attendus) aucun décès dû à des cancers des cavités naso-sinusiennes n'a été rapporté.

## 2. *Soudure*

C'est un procédé d'union de pièces métalliques, de constitutions variables qui permet d'établir une continuité au point de vue des propriétés des pièces et qui expose à divers risques, dont celui d'inhalation de fumées métalliques et de gaz divers en fonction du type de soudage utilisé. La vaporisation du métal sous l'effet de la chaleur de la source d'énergie est à l'origine d'un dégagement de fumées le plus souvent d'oxyde de fer. Pour les alliages on retrouve du plomb, du titane, du Ni, du magnésium, de l'aluminium, du cuivre, du chrome, du béryllium, du zinc, du cadmium.

La composition des fumées de soudure est fonction du principe utilisé. Le Ni et le chrome sont trouvés à des concentrations significatives dans les fumées de soudure des différents types suivants :

- Soudure à l'arc avec électrode enrobée ou MMA des aciers doux :

Chrome VI 0,1 à 0,5%, Ni 0,1 à 1,5%.

- Soudure MMA des aciers inoxydables

Chrome 4 à 10% en moyenne 5% (80% du chrome est hexavalent)

Ni 1% environ

- Soudure MIG (métal inerte gaz)/MAG (métal actif gaz) des aciers doux

Chrome III surtout : 0,1% ; Ni 0,1 jusqu'à 1% dans le cas d'électrodes en acier faiblement alliés.

- Soudure MIG/MAG des aciers inoxydables

Chrome 16% (en moyenne 10% le plus souvent sous forme d'oxyde de chrome ou de chrome III) et chrome VI 0,3%

Ni 5%

- Soudure TIG (tungstène gaz inerte)

Chrome et Ni environ 1% (peu de chrome VI).

-Tableau 4- : taux de fumées totales et de NI retrouvés dans la zone respiratoire des soudeurs (IARC).

Procédé	Fumées totales (mg/m <sup>3</sup> )	Ni (µg/m <sup>3</sup> )
MMA/SS	4-10	10-1000
MIG/SS	2-5	30-500
TIG/SS	2-6	10-40

SS : acier inoxydable.

Certains autres procédés non cités peuvent aussi produire des hautes concentrations de Ni et la soudure par MMA et MIG du Ni dans des espaces confinés produit des taux aériques significativement élevés.

La TWA pour les fumées de soudure en particule totale est de 5mg/m<sup>3</sup>.

La plus importante caractéristique physique des fumées de soudure est la granulométrie qui détermine la déposition à l'intérieur du tractus respiratoire. Les diamètres aérodynamiques des fumées de soudure ont été déterminés, les valeurs typiques sont les suivantes :

- fumées dégagées par le procédé MMA : 0,2 à 0,6µm pour les fumées totales ; 0,23 à 0,52µm de diamètre aérodynamique ; 0,2µm pour les parties métalliques (Mn, Fe) et 2µm pour les scories (Ca)
- fumées dégagées par le procédé MIG : inférieure à 0,2µm et 0,11-0,23µm de diamètre aérodynamique.

Le plus fréquent cancer rapporté chez des soudeurs est le cancer pulmonaire (Gobbato et coll 1980 ; Sheers et Coles 1980 ; Bergman 1982).

Une étude cas témoins sur le cancer naso-sinusal a été réalisée au Danemark, en Finlande et en Suède par Hernberg et coll en 1983 avec 287 cas identifiés par les registres nationaux du cancer entre 1977 et 1980. Un total de 167 cas (58%) a été inclus dans l'étude, les patients décédés ou ne répondant pas ont été supprimés. Un nombre égal de contrôles a été associé par pays, sexe et âge au moment du diagnostic. Le risque relatif estimé pour la soudure et le découpage est de 2,8 (intervalle de confiance 95%, 1,2-6,9).

L'étude de Sjogren en 1980, concerne une petite cohorte de 234 hommes suédois soudeurs sur acier inox ayant au moins 5 ans d'ancienneté (1950-1965) ils ont été suivis jusqu'à fin 1977, il n'a été mis en évidence aucun cancer naso-sinusal.

En 1981, Polednak a étudié 1059 soudeurs employés entre 1943 et 1973 au centre nucléaire d'Oak Ridge (U.S.A) 536 étaient exposés à des fumées de Ni et les 523 autres à des poussières d'acier inox, d'aluminium, d'argent. 50%

de la cohorte avait une période de suivi d'au moins 23 ans et 93% d'au moins 13 ans. 173 décès ont été observés, aucun décès par cancer naso-sinusien n'a été observé.

Selon d'autres études cas-témoins, un cas de cancer nasal a été rapporté dans les pays nordiques, un cas de cancer laryngé du Danemark.

Au total, le Centre International de Recherche contre le Cancer (IARC) conclut à une preuve limitée chez l'homme de la cancérogénicité des fumées et des gaz lors des travaux de soudure. Les preuves de la cancérogénicité chez l'animal sont insuffisantes. L'évaluation globale conclut que les fumées de soudure sont possiblement cancérogènes pour l'homme et appartiennent donc au groupe 2B du CIRC.

### 3. *Autres*

Dans 12 usines d'aciers spéciaux aux États-Unis, Cornell a étudié en 1979, 4882 décès recensés chez des travailleurs exposés. Aucun cancer des cavités naso-sinusiennes n'y a été détecté.

L'étude de mortalité proportionnelle de Blair concerne 1292 personnes ayant travaillées dans des ateliers de polissage et de galvanoplastie aux U.S.A et qui sont décédés entre 1951 et 1969. Il n'avait pas été retrouvé de cancers naso-sinusiens.

Kjellström et coll ont étudié en 1979, 269 ouvriers d'une usine de fabrication de piles Ni-cadmium (période d'étude de 1959 à 1975, 84% avaient été embauché avant 1960). Dans cette étude, les auteurs rapportent un excès significatif pour les cancers naso pharyngés.

Dans une autre étude sur 525 travailleurs d'une fabrique de piles Ni-cadmium Andersson et coll (1994) rapportent un cas de cancer naso pharyngé.

En 1994, Muir et coll étudient le risque de décès par cancer du tractus respiratoire chez des travailleurs d'une usine de métallurgie du Ni après la suppression de l'exposition (c'est à dire à un poste où il n'y a pas de risque documenté d'un excès de cancers des cavités naso sinusiennes et des poumons). De façon générale, les résultats ne montrent pas de preuve évidente d'une diminution du risque même 30 à 40 ans après avoir quitté le poste. L'âge de la première exposition ne semble pas avoir une incidence particulière mais les auteurs précisent qu'il faut tenir compte du petit nombre de cas.

## Chapitre V CLINIQUE

### A. Des cancers des cavités naso-sinusiennes

#### 1. *Généralités*

Ils présentent une série de caractères propres qui les distinguent des autres tumeurs malignes des voies aéro digestives supérieures (VADS) : grande variété de types histologiques, répartition géographique, origine professionnelle, gravité essentiellement locale, rareté des adénopathies, des métastases et des deuxièmes cancers. En fait sur le plan étiopathogénique, si les facteurs habituels, tabac, alcool, ne semblent pas influents, le rôle de certaines professions dans la genèse des carcinomes des cavités naso-sinusiennes est net (Brugère, 1990).

#### 2. *Épidémiologie*

- **Fréquence**

L'incidence des cancers des fosses nasales et des sinus est faible comparée à celle des autres localisations des VADS. En France ils ne représentent que 0,2 à 0,8% de l'ensemble des cancers et entre 3 à 5% des tumeurs des VADS

(Mc Comb et Fletcher 1967). L'incidence de ce cancer à travers le monde, est de 1/100 000 personnes/an dans la plupart des pays mais il y a des différences géographiques considérables. Les données de l'IARC montrent que les incidences les plus fortes sont retrouvées au Japon, (2,6/100 000, jusqu'à 3,6/100 000 suivant les régions) au Nigeria et en Jamaïque des augmentations similaires ont été observées dans la population noire (respectivement 2,5 et 2/100 000) (Lund V 1991) sans qu'aucune explication puisse expliquer cette différence.

Le cancer du sinus maxillaire est le plus fréquent soit 80% des cas mais il s'agit en règle générale d'un cancer ethmoïdo maxillaire. Le cancer strictement limité au sinus maxillaire ne représente que 25% des cas (Harrisson D 1973). Son incidence serait inférieure à 1/200 000 par an (Mac Comb et Fletcher 1967). La localisation ethmoïdale pure est exceptionnelle (0,7% de tous les cancers ORL (Marandas et coll 1982).

- Sexe

Comme dans tous les cancers des VADS, on retrouve une nette prédominance masculine. Le sex ratio est de 2/1 pour Lund (1991), la proportion de sexe masculin est de 64% pour Lewis, mais elle ne serait pas significative pour Larsson sur 379 cas.

- Âge

Rares avant l'âge de quarante ans, les cancers naso-sinusiens sont le fait des 6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> décennies. L'âge moyen de survenue se situe entre 40 et 60 ans.

### 3. *Étiologie*

L'intoxication alcoolique tabagique, facteur de risque habituel en cancérologie cervico faciale, n'est pas un élément déterminant dans les cancers naso-

sinusiens. L'infection ou l'inflammation locale chronique joue un rôle très discuté.

Par contre le rôle de divers agent toxiques doit être souligné. Dès 1965, Macbeth notait la forte incidence des cancers de l'ethmoïde chez les travailleurs du bois.

En France, Gignoux en 1968 retient ce facteur et son incidence sur la survenue d'adénocarcinomes. D'autres toxiques industriels sont impliqués, citons l'isopropanol, le chrome, l'arsenic, l'amiante, le radium, le thorotrost et bien sur le Ni (Doll 1958, Petersen 1973).

Citons quelques études plus récentes :

Celle de Lund en 1991 compare les données internationales publiées avec celles de 350 patients porteurs de cancers naso-sinusiens traités de 1962 à 1990, âgés de 5 à 88 ans (avec une majorité comprise entre 50 et 69 ans soit 47 %) Elle prend en compte la profession, l'exposition à divers cancérogènes (poussières de bois, produits pétroliers, formaldéhyde, amiante, méthanol chloroforme, radiations, métaux), les loisirs, le tabagisme. On retrouve des adénocarcinomes chez 46 patients (dont 10 travailleurs du bois), 8 mélanomes, 1 carcinome à petites cellules, 1 hystiocyte, 2 carcinomes anaplasiques, 2 neuroblastomes.

Magnani en 1993 réalise une étude cas témoins de cancers du nez et des sinus dans l'industrie textile dans la région nord ouest de l'Italie : elle inclut 33 cas diagnostiqués de 1976 à 1988 soit : 14 adénocarcinomes, 11 carcinomes épidermoïdes, 1 carcinome indifférencié, 3 carcinomes différenciés, 4 cas sans confirmation histologique et 131 contrôles. Il n'a pas été trouvé de relation entre cancers des sinus et tabagisme. Un risque augmenté a été observé pour les travailleurs de l'industrie du bois l'odd ratio (OR) : 4,4 et dans celle du cuir (OR : 3,5). Aucune association n'a été trouvée dans l'industrie du textile et des vêtements (OR : 0,8) de même pour l'agriculture, la construction, la métallur-

gie. De plus les odd ratio dans l'industrie textile ne varient pas avec la durée d'exposition ou le type histologique.

Comba et Battista en 1992 ont réalisé une étude cas témoins portant sur l'association entre cancers des fosses nasales et des sinus et exposition professionnelle dans les provinces de Vérone et Vicenza (région essentiellement industrielle du nord est de l'Italie et Sienne (région rurale et artisanale d'Italie centrale). Elle s'est poursuivie de 1982 à 1987, comprenant 78 cas et 302 témoins pour Vérone et 19 cas avec 76 témoins pour Sienne. Des risques significativement augmentés étaient associés au travail du bois (OR : 5,8) et du cuir (OR : 6,8). Pour les ouvriers du textile, de la métallurgie, du bâtiment, et ceux exposés à des poussières organiques, on note une augmentation du risque même s'il n'est pas significatif.

Une autre étude de Comba et Barbieri (1992) a étudié l'incidence de ces cancers dans l'industrie métallurgique dans la province de Brescia, dans le nord est de l'Italie : 35 cas de carcinomes ont été inclus avec 102 témoins de 1980 à 1989. Les ouvriers de la métallurgie présentent un risque élevé de cancers des sinus (OR : 3,1), un risque augmenté a aussi été trouvé pour le travail en fonderie (OR : 5,9), dans l'industrie textile, du bois et du cuir.

Zheng, en 1992, réalise une étude cas témoins sur les cancers des sinus et des fosses nasales, expositions professionnelles et habitudes alimentaires. Elle regroupe 63 cas et 414 contrôles de 1988 à 1990. On retrouve des données anatomo pathologiques pour 51 cas : 25 carcinomes à petites cellules, 6 adénocarcinomes, 11 carcinomes indifférenciés, 11 autres types non définis. Les expositions professionnelles au bois, à la poussière de silice, aux produits pétroliers et l'utilisation du bois et de la paille comme combustibles sont liées à une augmentation modérée du risque. Le tabagisme est associé avec une élévation moyenne du risque d'épidermoïde mais pas des autres types histologiques. De façon intéressante, les auteurs suggèrent après analyse alimentaire, un effet protecteur significatif pour ce type de cancer, de la consommation d'alliacés,

d'agrumes et autres fruits riches en vitamine C, bêta carotènes et autres caroténoïdes (anti oxydants prévenant les lésions causées par la peroxydation des radicaux libres).

Une étude cas-témoins est réalisée de 1986 à 1988 par D Luce et coll, afin d'étudier les facteurs de risques professionnels des cancers naso-sinusiens : 207 cas et 409 témoins ont été inclus dans l'étude. Des informations détaillées sur l'histoire professionnelle, ainsi que sur les autres facteurs de risque potentiels de ces cancers, ont été recueillies. Les résultats sont présentés séparément en fonction des deux principaux types histologiques : carcinomes épidermoïdes et adénocarcinome. Chez les hommes, on observe une augmentation significative du risque d'adénocarcinome pour les travailleurs du bois (industrie du bâtiment exclus) (OR : 26,9) et pour les charpentiers et menuisiers du bâtiment, (OR : 17,7). Pour les autres ouvriers et artisans du bâtiment, un odd ratio légèrement élevé est observé pour les adénocarcinomes (OR : 1,7 ) ; ceux-ci présentent un odd ratio significativement supérieur à 1 pour les carcinomes épidermoïdes (OR : 2,5). Le risque de carcinome épidermoïde est significativement plus élevé pour les ouvrières du textile (OR : 2,9) et pour les salariés agricoles des deux sexes (hommes : OR : 2,2 ; femmes : 4,9).

#### ***4. Anatomie pathologique des tumeurs des fosses nasales et de l'ethmoïde***

Tout l'éventail des tumeurs malignes peut s'observer au niveau des fosses nasales et des sinus, mais dans 80% des cas les néoplasies sont des carcinomes, des sarcomes dans 10% des cas, des tumeurs nerveuses dans 2% des cas. Il s'agit en règle générale de tumeurs primitives, les métastases secondaires sont occasionnelles retrouvées essentiellement pour l'ethmoïde.

Les tumeurs malignes primitives naso-sinusiennes sont classées depuis Mac Comb et Fletcher en :

- Carcinomes, épidermoïdes, glandulaires ou indifférenciés.
- Sarcomes des tissus mous, osseux ou hématopoïétiques.
- Mélanomes.
- Lymphomes malins.
- Esthésioneuroblastomes.

Le carcinome neuro-endocrine n'est pas une tumeur classiquement retrouvée au niveau du sinus ethmoïdal (cf. infra).

Distinguons d'une part les tumeurs de l'ethmoïde, d'autre part les tumeurs des autres sinus.

#### a) *Ethmoïde*

⇒ Tumeurs d'origine épithéliale

##### ■ *Carcinomes glandulaires ou Adénocarcinomes*

Ils sont développés à partir des glandes accessoires incluses dans le choignon ou des cellules caliciformes de l'épithélium. Ils représentent le contingent le plus nombreux et le type exclusif des tumeurs des travailleurs du bois. L'ethmoïde est en effet la seule localisation des VADS où ce type de tumeur soit plus fréquent que le carcinome épidermoïde : 55 à 84% d'adénocarcinomes selon les études. Macroscopiquement, ce sont des tumeurs mamelonnées, molles, friables, saignant facilement. De couleur rosâtre, grise ou jaune chamois, elles sont souvent ulcérées ou surinfectées. Sessiles ou pédiculées, elles peuvent revêtir l'aspect trompeur d'un banal polype. Sur le plan microscopique, l'architecture, le pouvoir sécrétoire et la différence constituent des critères de classement.

\* Les adénocarcinomes différenciés (papillomes ou enteroïdes pseudo trabéculaires).

L'organisation est tellement évocatrice d'un adénocarcinome digestif colique qu'a été proposée à leur égard, une origine embryologique commune avec le tractus gastro intestinal.

\* La variété trabéculaire

\* Autres variétés

- Adénocarcinomes colloïdes muqueux

- Adénocarcinomes peu différenciés cribriformes

- Formes rares : Adénocarcinomes à cellules argentaffines à cellules acineuses.

#### ■ *Carcinomes adénoïdes kystiques(ou cylindromes):*

Ce sont des tumeurs lentement évolutives, plus infiltrantes que destructrices, à structure cribriforme caractéristique. Peu lymphophiles, ils donnent des métastases pulmonaires elles mêmes à croissance très lente et compatibles avec une longue survie.

#### ■ *Carcinomes malpighiens :*

Minoritaires au niveau de l'ethmoïde alors qu'ils retrouvent leur prépondérance au niveau du sinus maxillaire, ils n'ont pas d'originalité et revêtent les mêmes caractéristiques macroscopiques et microscopiques que ceux rencontrés au niveau du carrefour aéro digestif et de la cavité buccale.

#### ■ *Papillomes et Papillomes inversés*

Ces tumeurs épithéliales bénignes sont relativement rares, initialement elles n'ont pas de caractères néoplasiques. Ils sont appelés papillomes à cellules cylindriques ou à cellules transitionnelles, tumeurs papillaires naso-sinusiennes, papillome schneidérien. Elles naissent de l'ectoderme entourant la placode olfactive qui migre avec cette structure dans la cavité nasale et prend le nom de membrane de Schneider. Leur originalité tient à leur nette tendance à la récurrence

incessante et à l'envahissement loco régional, ainsi qu'au fait que comme toute tumeur malpighienne, elles peuvent être le siège d'un processus carcinomateux. D'aspect macroscopique parfois trompeur, il peut évoquer un simple polype nasal commun, le papillome se présente sous l'aspect en choux fleur ou en grappe de raisin, de coloration blanchâtre, rosé, ou franchement rouge.

Trois caractères le distinguent :

- Sa surface rugueuse ou villose
- Sa fermeté
- La rareté des saignements spontanés

Cette hypertrophie muqueuse polypoïde, de caractère habituellement bénin peut être le siège d'un authentique carcinome apparaissant soit d'emblée soit après un long temps d'évolution. Le processus carcinomateux peut être purement intra épithélial ou au contraire invasif. L'extrême latence de diagnostic, en moyenne de plusieurs années pouvant atteindre vingt ans voire plus doit renforcer la méfiance à l'égard de ces tumeurs qui se présentent parfois comme destructrices et déformantes.

Citons pour mémoire les autres types de néoplasie :

- ⇒ Mélanomes malins-Naevocarcinomes
- ⇒ Tumeurs de la placode olfactive (Esthésioneuroblastomes)
- ⇒ Tumeurs d'origine mésenchymateuse ex : angio, chondro, ostéosarcomes
- ⇒ Localisation de Lymphomes Malins Non Hodgkiniens
- ⇒ Métastases de tumeurs lointaines

Il paraît être un réceptacle privilégié pour des métastases de tumeurs à distance : métastases de tumeurs avérées mais aussi de tumeurs méconnues ou opérées de longue date (plus de dix ans pour les tumeurs rénales). Il s'agit le plus souvent de métastases de carcinomes glandulaires. Citons l'adénocarcinome rénal, les adénocarcinomes du sein, de la prostate, de la

glande thyroïde ainsi que les métastases de tumeurs digestives. Le carcinome malpighien bronchique qui dissémine par métastases osseuses et notamment crâniennes peut également donner des localisations ethmoïdales.

b) *Autres sinus et fosses nasales*

⇒ Tumeurs d'origine épithéliale

■ *Carcinome malpighien*

Cette variété vient en tête avec au moins 50% des cas, contre 20% à peine pour les tumeurs ethmoïdales. Comme dans les carcinomes d'autres localisations, il y a un large éventail de différenciation avec des degrés variables de production de kératine, la même tumeur pouvant revêtir différents aspects avec des zones moins bien différenciées et des aires de nécrose, le type peu différencié étant la forme histologique la plus fréquente dans les localisations naso-sinusiennes. On distingue ici comme ailleurs les carcinomes épidermoïdes matures, moyennement différenciés, indifférenciés. En règle, ils surviennent secondairement à une métaplasie. Macroscopiquement, ils sont ulcérants, infiltrants, bourgeonnants ou mixtes.

■ *Papillomes et papillomes inversés*

■ *Adénocarcinomes*

⇒ Les autres types histopathologiques déjà cités pour l'ethmoïde ne présentent pas de caractéristiques très différentes pour cette localisation.

## 5. *Évolution Anatomico-clinique*

### a) *Des cancers de l'ethmoïde*

Il existe un silence clinique habituel pendant la période d'inhalation des poussières. En fait, habituellement, lors de sa mise en évidence, la tumeur n'est déjà plus strictement endo ethmoïdale mais en cours d'extériorisation nasale ou orbitaire le plus souvent.

### b) *Des sinus*

Les cancers se développant au niveau du sinus maxillaire n'ont pas la tendance à la bilatéralisation de ceux de l'ethmoïde ou de la partie haute des fosses nasales.

## 6. *Clinique*

L'habituelle distinction entre signes de début et période d'état paraît artificielle dans la plupart des cas, tant est manifeste le décalage entre la pauvreté et la latence de l'expression clinique d'une part et le volume souvent considérable de la tumeur dès le premier examen comme le révèle la tomodensitométrie d'autre part.

Selon les différents auteurs, la latence entre les premiers symptômes et la première consultation va de un à trente-six mois pour une moyenne généralement retenue de cinq à six mois. Il faut également compter avec certaines formes d'une extrême évolutivité, littéralement explosives, et avec l'habituel silence de l'envahissement cérébral qui n'est pas une règle absolue.

a) *Signes révélateurs*

Ils sont très variables : déformation, atteinte nasale, troubles neurologiques, signes oculo-orbitaires, troubles bucco-dentaires, adénopathies, et sont, compte tenu du stade de découverte, associés le plus souvent. Il semblerait que la symptomatologie nasale soit prédominante et inaugurale.

■ *Le syndrome nasal.*

Il associe des épistaxis minimales mais itératives, une rhinorrhée mucopurulente chronique, permanente, accompagnée d'une obstruction nasale progressive, souvent ancienne. Ces signes sont très évocateurs s'ils sont unilatéraux. Une sinusite récidivante, une otite moyenne chronique d'apparition récente chez un adulte, lorsqu'elles sont unilatérales, doivent attirer tout particulièrement l'attention tout autant que la découverte d'un polype endonasal.

■ *Le syndrome déformant.*

Il peut se manifester à la face : tuméfaction jugale, élargissement de l'auvent nasal, déplacement du globe oculaire mais aussi au niveau des structures endo-buccales : déformation du palais, comblement du vestibule buccal. Il témoigne d'une effraction de la tumeur dans les parties molles au travers des structures osseuses.

■ *Les troubles neurologiques.*

Ils associent une symptomatologie douloureuse et des troubles sensitifs à type de paresthésie ou d'anesthésie dans le territoire du nerf maxillaire supérieur en particulier. Des douleurs rebelles, violentes, profondes peuvent être le fait d'un envahissement de la base du crâne, elles seraient exceptionnellement révélatrices. Le plus souvent, il s'agit de céphalées fronto-orbitaires analogues à celles des sinusites aiguës soit à type de névralgies faciales, soit enfin à type de névralgies dentaires supérieures.

### ■ Les signes oculo-orbitaires.

Ils sont caractéristiques d'un envahissement ou de l'extériorisation tumorale dans la cavité orbitaire et seraient plus tardifs. Ils sont unilatéraux, à type de diplopie, de troubles de l'acuité visuelle, d'œdème palpébral, de larmolement ou de dacryocystite. Une exophtalmie directe ou antéro-externe serait caractéristique, on retrouve aussi une paralysie du VI (nerf oculomoteur supérieur), un syndrome de l'apex orbitaire en cas d'extension tumorale postérieure.

Tous ces signes ophtalmologiques sont à rechercher systématiquement et seraient présents dans 50 % des cas (Pietrantonio).

### ■ Les manifestations bucco-dentaires.

On peut retrouver une déformation, une mobilité dentaire anormale, une cicatrisation incomplète après une extraction dentaire supérieure, une fistule bucco-sinusienne ou bucco-nasale persistante. L'existence d'un trismus traduit l'extension tumorale à la fosse ptérygo-maxillaire.

### ■ Les adénopathies

Primitives en apparence, elles sont rarement révélatrices.

Ces signes sont plus ou moins fréquents. L'obstruction nasale et l'épistaxis sont de loin les premiers symptômes, mais ils dépendent du point de départ de la tumeur. Mac Comb et Fletcher distinguent aussi la symptomatologie d'appel :

- Les tumeurs sinusiennes postérieures ou postéro supérieures sont en règle révélées par des épistaxis. Les métastases ganglionnaires sont plus volontiers rétropharyngées, rarement cervicales.
- La tumeur à point de départ maxillaire, parois antérieure, inférieure et interne serait responsable de douleurs et de tuméfaction jugale avant tout autre signe.

Les signes locaux prédominent et l'extension nerveuse, voire endocrânienne, est plus rare, tardive. Les métastases ganglionnaires sont cervicales, du fait du drainage lymphatique le long de l'artère faciale.

- Le premier symptôme d'une tumeur du sinus frontal est la douleur et les manifestations fonctionnelles sont liées à l'obstruction sinusale.
- Le premier signe d'appel d'une tumeur sphénoïdale est la douleur occipitale.

### b) *Classification*

L'extension locale évaluée sur la clinique et le bilan radiologique est souvent difficile à apprécier, le site d'origine de la tumeur peut rarement être précisé : de ce fait, il n'existe aucune classification TNM comme pour les autres localisations néoplasiques. Plusieurs classifications ont été proposées, celle adoptée par les équipes françaises et européennes est celle de l'Institut Gustave Roussy :

T1 : tumeur sans atteinte osseuse, de moins d'un cm<sup>2</sup> d'implantation.

T2 : tumeur sans atteinte osseuse, de plus d'un cm<sup>2</sup> d'implantation.

T3 : atteinte osseuse d'une structure (infrastructure, superstructure, ethmoïde) ne dépassant pas les limites des cavités sinusiennes ou nasales.

T4 : atteinte osseuse intéressant deux structures ou dépassant les limites des cavités nasales ou sinusiennes.

Pour les adénopathies, la classification habituelle est utilisée.

Il faut noter que dans la plupart des statistiques existe une majorité de T3 (35% environ) et de T4 (47%). Parmi les T4, notons la fréquence de l'atteinte orbitaire (1 cas sur 3) suivie par celle de la fosse ptérygo-maxillaire (1 cas sur 4).

## **B. Autres effets cliniques du nickel**

Le Ni entraîne trois types principaux de pathologies : la pathologie cancéreuse, l'allergie, la rhinite et la sinusite.

### **1. Pathologie cancéreuse**

Les études épidémiologiques retrouvent parallèlement aux cancers des cavités sinusales une incidence accrue de cancers broncho pulmonaires essentiellement chez les travailleurs employés au grillage des mattes de Ni, et de façon moins nette, dans les fonderies et lors du raffinage électrolytique. (Tableau 37 ter du régime général).

Le Ni est également incriminé dans d'autres localisations tumorales, larynx et estomac notamment, sans preuve épidémiologique formelle : Sunderman (1981) note une augmentation du risque du cancer du larynx chez les employés d'une raffinerie de Ni en Norvège, une augmentation du risque de carcinome gastrique chez les ouvriers d'une raffinerie de Ni en Russie, trois cas de cancers du rein chez 225 canadiens travaillant dans une raffinerie électrolytique de Ni ainsi que des sarcomes des tissus mous.

### **2. Pathologie allergique.**

- L'atteinte cutanée : la manipulation du Ni métallique et de ses sels provoque un eczéma de contact : la gale du Ni, d'aspect le plus souvent typique : oedème, érythème, vésicule, prurit. Le Ni est connu depuis longtemps comme l'allergène le plus courant pour la peau. La sensibilisation n'est pas toujours d'origine professionnelle, la prévalence de la sensibilisation dans la population générale est

élevée : on cite des chiffres de 10% à 15% chez la femme et de 1 à 3% chez l'homme (Peltonen 1979 ; Menné et coll 1982). La sensibilisation semble survenir principalement chez des sujets jeunes, l'exposition professionnelle semble moins importante pour cette sensibilisation (favorisée par la chaleur et l'humidité) que le contact journalier avec des objets usuels (bijoux, laitons, pièces de monnaie, ustensiles divers). 40 à 50% des personnes sensibilisées au Ni développent par contact répété avec le métal et ses composés, des dermatoses éczématiformes récidivantes. Le diagnostic étiologique repose sur un test épicutané au sulfate de Ni à 5% dans de la vaseline. Les sujets sensibilisés au Ni peuvent également présenter une dysidrose : vésicules dures, profondes (enchâssées dans l'épiderme) très prurigineuses siégeant sur les bords latéraux des doigts, la paume des mains, la plante des pieds. La dysidrose serait une forme clinique d'eczéma par réactogène interne : les poussées seraient la conséquence de l'ingestion de Ni d'origine alimentaire ou médicamenteuse, ou encore proviendraient de la diffusion systémique du métal à partir d'un amalgame dentaire, d'une prothèse orthopédique.

Le diagnostic est confirmé par un test de provocation orale : administration en double aveugle de sulfate de Ni. Outre l'éviction professionnelle et les mesures symptomatiques, le traitement repose sur un régime pauvre en Ni (suppression des huîtres, petits pois, haricots verts, poires, thé, cacao..) L'administration éventuelle de cromoglycate de sodium ou de disulfirame proposé comme chelateur du Ni.

La manipulation mélangée de sels de Ni a pu être à l'origine d'une coloration verdâtre du tartre dentaire probablement due à l'excrétion salivaire du métal après pénétration transcutanée. Récemment, Jason, Conso et Galliot ont publiés un cas chez un chimiste exposé à de l'octoate de Ni (1995).

- L'atteinte respiratoire : L'asthme est observé lors du nickelage électrolytique et chez les soudeurs sur acier inox. Les crises volontiers nocturnes surviennent

plusieurs mois ou années après le début de l'exposition parfois dans les suites d'un épisode infectieux bronchiques. Il peut s'agir d'équivalents mineurs sous forme d'une toux avec oppression thoracique ou de la rechute d'un asthme atopique guéri. Elles peuvent coexister avec un eczéma ou s'accompagner de manifestations urticariennes. L'amélioration des troubles en fin de semaine et leur disparition pendant les congés sont constantes en début d'évolution, ainsi que la récurrence à la reprise du travail.

- Sur un mode aigu, les vapeurs de Ni peuvent être responsables de la fièvre des fondeurs de zinc, comme d'autres métaux tels le manganèse, l'antimoine, le bore, l'étain, aluminium, fer, cuivre et bien d'autres métaux. Après une exposition de quelques heures, le plus souvent en fin de journée, parfois de façon retardée de 24 à 48 heures, le sujet présente un malaise général avec asthénie, nausées, céphalées, hyperthermie parfois sévère (40 à 41°C), frissons, myalgies, associé à une irritation ORL et trachéale et un goût métallique dans la bouche. La sédation survient de façon spontanée en quelques heures avec sueurs, parfois l'évolution peut être plus lente sur quelques jours.

### 3. *Sinusite, rhinite*

L'inhalation prolongée de vapeurs et poussières de sels de Ni peut provoquer des signes irritatifs non spécifiques de la sphère rhino laryngologique (rhinite hypertrophique avec anosmie, sinusite chronique, polypose nasale, voire perforation de la cloison nasale)

## Chapitre VI NOTRE CAS CLINIQUE

### • Histoire de la maladie

Il s'agit d'un homme de 43 ans qui présentait depuis Septembre 1994 une symptomatologie associant : obstruction nasale complète, épistaxis récidivantes, douleur périorbitaire gauche. Il est hospitalisé une semaine début Novembre 1994.

L'examen clinique trouve alors une déformation avec voussure latéro nasale gauche, et une adénopathie sous-maxillaire gauche dure mais mobile de deux cm de diamètre.

La rhinoscopie pratiquée révèle une obstruction nasale complète par une tumeur charnue saignant facilement au contact.

Des biopsies sont réalisées : la lésion est constituée par un axe conjonctif scléro-inflammatoire, revêtue par un épithélium pluri stratifié, fait de cellules pavimenteuses régulières. Par places, ces éléments construisent des végétations qui s'invaginent dans le stroma. Ces images font discuter un papillome nasal de type inversé ou une hyperplasie muqueuse papillomateuse réactionnelle.

L'examen tomodensitométrique montre un comblement tumoral complet de tout le massif ethmoïdal gauche avec lyse de la paroi interne de l'orbite et doute sur l'envahissement du toit de l'ethmoïde. On retrouve associée à cette lésion, une adénopathie sous maxillaire gauche de 2 à 3 cm de diamètre.

On lui propose un traitement par association chirurgie et radiothérapie complémentaire. L'intervention a lieu le 10 Novembre 1994 par voie mixte, rhinologique et neurochirurgicale réalisant une exérèse tumorale par naso-antro-ethmoïdectomie et voie neurochirurgicale bicoronale, complétée par un curage ganglionnaire cervical, jugulo-carotidien et sous maxillaire gauche.

L'étude histologique :

- l'examen extemporané fait initialement discuter une tumeur maligne de la plaque olfactive (esthésioneuroblastome) ou un lymphome, devant une lésion complexe, inflammatoire et ulcérée, élaborée par une prolifération lobulaire d'éléments peu différenciés, monomorphes, de petite taille.
- l'étude histologique standard effectuée sur la pièce de résection tumorale d'environ 20g montre que ce néoplasme paraît constitué par une prolifération cellulaire assez monomorphe réalisée par des éléments de petite taille très chromophiles, aux limites cytoplasmiques floues. Elles possèdent un volumineux noyau hétérogène, atypique, avec d'assez nombreuses mitoses et se groupent en amas lobulaires isolés les uns des autres par un abondant stroma scléreux.

Après techniques immunohistochimiques, la prolifération néoplasique ne réagit pas avec l'enolase spécifique du neurone (NSE), la protéine S100 et les anticorps de la série lymphoïde. Elle exprime un marquage modéré par la cyto-kératine.

Au total ce tableau lésionnel élimine une tumeur d'origine nerveuse ou lymphomateuse et le diagnostic de carcinome différencié de l'ethmoïde est retenu. L'examen histologique du curage cervical montre une métastase ganglionnaire sans effraction capsulaire du carcinome, les autres ganglions étant réactionnels.

Dans un deuxième temps, une radiothérapie complémentaire a été réalisée avec chimiothérapie.

- Évolution clinique :

Au mois de janvier 1995, notre patient a alors présenté des douleurs dorsales et lombaires intenses nécessitant sa réhospitalisation. Les examens complémentaires (radiographies standards, TDM lombaire ) mettent en évidence un tassement lombaire probablement d'origine métastatique. La mise au repos et le traitement antalgique permettent d'atténuer la symptomatologie douloureuse et de maintenir le traitement complémentaire par radiothérapie et chimiothérapie. Une complication à type de compression médullaire nécessite une intervention chirurgicale de décompression. Secondairement, réapparaissent des douleurs lombaires et surtout du creux inguinal, les nouvelles radiographies ne montrent pas d'évolution lombaire mais une image compatible avec une métastase au niveau de la branche ischio-pubienne. Il existe parallèlement, une dégradation majeure de l'état général.

L'évolution est rapidement défavorable avec le décès de notre patient le premier Mai 1995.

- Les antécédents médicaux-chirurgicaux et professionnels sont les suivants :

⇒ Médicaux - chirurgicaux

- Cécité gauche post traumatique à la suite d'un accident du travail en 1974.
- Aucun facteur de risque, notamment pas de tabagisme, ni d'exposition au bois.

⇒ Professionnels

- 1966 : certificat d'études primaires.
- 1969 : CAP de chaudronnier fer : fabrication ou réparation d'objets en fer, cuivre et différents métaux, (rivés, emboutis, ou estampés, associé à des travaux de soudure, de rectification, de martèlement).

- Du 7 Juillet 1969 au 31 Décembre 1979, chaudronnier dans une entreprise où il réalise des travaux de soudure sur aciers doux (80%), sur aciers inoxydables (20%) (chrome-Ni), sur aluminium et mélanges cuivre-aluminium. Les techniques de soudure utilisées sont :

- le soudage à l'arc avec électrode enrobée (enrobage rutile pour les aciers normaux, enrobage basique pour les aciers haute résistance) (MMA).

- le soudage à l'arc en atmosphère inerte avec électrode consommable (fil plus gaz CO<sub>2</sub>). Procédé concernant surtout les aciers inoxydables et l'aluminium (MIG).

- le soudage à l'arc en atmosphère inerte avec électrode de tungstène (argon). Procédé concernant les aciers inoxydables, l'aluminium et les alliages cuivre-aluminium (TIG).

Très peu de brasage et un peu de soudure au chalumeau.

Ces travaux de soudure s'accompagnent d'activités de meulage, polissage, ponçage, perçage, pliage et cintrage des pièces soudées ou non.

Concernant les conditions de travail : les locaux sont très mal ventilés. Aucune aspiration n'est présente. Il ne porte pas de masque de protection respiratoire. Il réalise parfois des soudures de grosses pièces creuses par l'intérieur. Une plaque d'amiante est utilisée comme protection contre la chaleur.

- Du 2 Janvier 1980 au 15 Juillet 1980 : chaudronnier de maintenance dans une usine d'uranium. Il réalise des opérations d'entretien en atelier mais aussi au coeur du bâtiment où est traité le minerai uranifère pour obtenir un concentré de l'ordre de 75% d'uranium. La poudre de nickel métallique pure était utilisée comme barrière pour l'enrichissement de l'uranium par diffusion gazeuse dans l'usine d'Oak Ridge, Tennessee, USA, nous n'avons pas connaissance des techniques utilisées par cette usine dans le cadre des travaux de notre patient).
- Août 1980 : poste de chaudronnier intérimaire dans une papeterie.
- Du 8 Septembre 1980 au 31 Mars 1991 : chaudronnier.

- De Février 1991 à Novembre 1994 : Mêmes travaux que précédemment.  
L'arrêt de travail est effectué à compter du 4 Novembre 1994.

Dans le cadre d'une éventuelle réparation, des examens permettant une meilleure évaluation de l'exposition seront réalisés:

- Des dosages de Ni dans la biopsie initiale n'ont pas permis de retrouver de Ni, (taux inférieur à 0,5 µg/g qui est la limite de détection. La technique utilisée (ICPMS Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) est une technique d'émission atomique dans une source à plasma, couplée à la spectrométrie de masse.
- Une nouvelle lecture sur blocs histologiques a été réalisée : l'aspect histopathologique et immunohistochimique est en faveur d'un carcinome neuro endocrine peu différencié : on retrouve une nette positivité des cellules tumorales aux cytokératines (anticorps KL1), une nette positivité à la NSE, une positivité à Leu7, une négativité à la chromogranine A, (qui est très spécifique mais peu sensible).

## Chapitre VII DISCUSSION

La réparation automatique au titre de la présomption d'imputabilité ne vaut que pour les travaux de grillage des mattes de Ni (tableau 37 ter du régime général). L'objectif de cette argumentation est d'évaluer les éléments favorables et défavorables à la prise en charge en maladie professionnelle indemnisable lors de travaux n'entrant pas dans la liste limitative des expositions donnant droit à réparation chez ce patient exposé entre autre et de manière durable aux composés du Ni.

- Particularités de la muqueuse nasale

La cavité nasale est susceptible d'être lésée par des agents inhalés en raison de sa localisation anatomique. D'importants facteurs dans la pathogénese des lésions nasales induites par les toxiques inhalés incluent le flux aérien, l'absorption, la susceptibilité tissulaire, l'appareil muco ciliaire et le métabolisme. La distribution des lésions est dépendante de la déposition régionale des particules inhalées et de la susceptibilité tissulaire ou cellulaire aux chimiques. Les lésions épithéliales nasales chimiquement induites se classent comme suit: dégénération et nécrose, inflammation, réparation, adaptation et lésions prolifératives incluant les néoplasies. La dégénération et la nécrose sont généralement suivies par l'inflammation et la prolifération cellulaire pour réparer l'épithélium endommagé. La prolifération excessive peut entraîner une hyperplasie épithé-

liale. L'augmentation du *turn over* cellulaire peut potentiellement prédisposer à la cancérogénèse parce que l'augmentation de synthèse de l'ADN augmente la probabilité de mutations. Une exposition toxique continue à faibles doses peut entraîner des réponses adaptatives comme la métaplasie squameuse ou une hyperplasie de cellules muqueuses. Plusieurs types de réponses morphologiques ou d'étapes d'une réponse particulière sont souvent présentes en même temps probablement comme le résultat de différences locales dans l'exposition ou la susceptibilité tissulaire. Dans beaucoup de cas, les lésions sont multifocales plus que diffuses. Dans le cas de notre patient, l'exposition a été multiple pendant 25 ans, probablement continue à faibles doses permettant l'émergence de la lésion par le mécanisme de progression histologique que nous venons de décrire.

- Caractéristiques histopathologiques

Les tumeurs des cavités naso sinusiennes le plus souvent rencontrées sont des carcinomes avec de façon prédominante les carcinomes indifférenciés, les carcinomes épidermoïdes et l'adénocarcinome.

La tumeur neuro endocrine est un terme générique utilisé à la fois pour la tumeur carcinoïde typique, la tumeur carcinoïde atypique et le carcinome neuro endocrine à petites cellules. (Capella et coll, 1995). Le point commun de toutes ces tumeurs est la présence de granules cytoplasmiques neurosécrétoires. Le système neuro endocrine inclut ainsi toutes les cellules neuronales et endocrines qui montre un phénotype commun caractérisé par l'expression simultanée de certains marqueurs protéiques ou hormonaux. La NSE est le plus connu des marqueurs de cellules avec différenciation neuro endocrine. Son avantage est que sa réactivité est sans rapport avec le contenu des granules sécrétoires dans les cellules, mais son inconvénient est qu'il peut se retrouver dans des tumeurs non endocrines ( par exemple, dans des carcinomes mammaires, rénaux et dans certains lymphomes malins).

Les chromogranines A, B, C constituent une famille de protéines solubles localisées dans la matrice des granules neuro sécrétoires de beaucoup de cellules neuro endocrines, la chromogranine A est très spécifique mais peu sensible. Citons d'autres marqueurs utilisés tels la PGP 9,5 (Proteine gene product), leu 7, la synaptophysine... Malgré leurs similarités histologiques, le comportement clinique de chacune de ces tumeurs est différent. En général, les poumons sont le site préférentiel pour le carcinome neuro endocrine. Cependant des localisations extra pulmonaires sont rapportées fréquemment depuis quelques années.

En 1994, Mac Cluggage et coll décrivent un cas de carcinome naso sinu-sien neuro endocrine montrant une différenciation amphicrine (c'est à dire contenant à la fois des sécrétions neuro endocrines et exocrines) chez un patient de 73 ans. Il s'agit d'un travailleur du bois retraité et grand fumeur. Le détail de son exposition professionnelle n'est pas connue. Cette tumeur est morphologiquement très proche de la tumeur carcinoïde mieux connue et décrite plus souvent au niveau de l'appendice, du colon et de l'ovaire. Les carcinomes neuro endocrines touchant la cavité nasale et les sinus sont extrêmement rares. Sur le plan anatomo pathologique, elle se définit par un ensemble de caractéristiques histologiques. Par les colorations immuno histochimiques, elle est positive au marquage à la cytokératine, positive à la NSE (neurone spécifique enolase, très spécifique), positive à la chromogranine A (marqueur neuro endocrinien, qui lui est très spécifique mais peu sensible), de plus elle présente des traits particuliers en microscopie électronique (groupes de cellules tumorales qui forment occasionnellement des structures acineuses peu développées).

En 1994, Chaudhry, Akhtar et Kim décrivent un cas de carcinome neuro endocrine de l'ethmoïde chez un jeune garçon de 16 ans, émigré du continent indien, et font une revue de 15 cas de carcinomes neuro endocriniens publiés dans la littérature dont 7 sont de siège ethmoïdal. Les expositions professionnelles ne sont pas détaillées par les auteurs.

En 1993, Gallo et coll rapportent 26 cas de carcinomes indifférenciés de cette région. Parmi ces 26 cas, 3 ont les critères immuno histo chimiques des carcinomes neuro endocrines déjà cités, mais sont initialement cités comme carcinomes indifférenciés, 13 sont réellement retenus comme de vrais indifférenciés. L'exposition professionnelle n'était pas connue pour tous, on retrouve 3 agriculteurs retraités, 2 sujets travaillant dans l'industrie de la chaussure, 2 ayant travaillé dans l'industrie chimique pendant plus de 20 ans.

En 1995, Kyung Whan Min présente une étude sur l'intérêt de la microscopie électronique pour le diagnostic des carcinomes à petites cellules de la région naso sinusienne. Parmi les 33 cas rassemblés, 27 ont pu être classés grâce à cette technique soient : 12 esthésioneuroblastomes, 6 carcinomes indifférenciés, 3 mélanomes, 3 lymphomes, 1 tumeur neuro ectodermique, 1 rhabdomyosarcome, 1 adénome pituitaire. Pour les 6 restants, les traits ultrastructuraux étaient ceux de carcinomes peu différenciés mais ils montraient aussi des caractéristiques épithéliales ainsi que des traits neuro endocriniens en immuno histo chimie et en microscopie électronique. Le problème diagnostique le plus controversé existe entre les tumeurs caractérisées esthésioneuroblastomes et les carcinomes neuro endocrines. La différence était essentiellement l'absence de cellules sustentaculaires dans le neuro endocrine. Immuno histo chimie et microscopie électronique sont alors essentielles parce que leur apparence microscopique est très proche.

Au vu de ces différentes études, il semble donc que ce type histologique au moins dans la localisation naso sinusienne, soit d'individualisation récente et donc peu cité dans la littérature. Parallèlement, des techniques histo pathologiques de plus en plus performantes permettent une meilleure différenciation des prélèvements, et comme le montre Kyung il existe des facteurs de confusion entre certains types anatomo pathologiques, dans son exemple il s'agit de l'esthésioneuroblastome et du carcinome neuro endocrine, Sunderman en 1989, dans son étude portant sur les différents types histologiques suggère des biais de

classification selon la terminologie utilisée selon les différents pays. D'autre part, un carcinome indifférencié peut être composé d'îlots ponctuels à sécrétion neuro endocrine, et donc selon les prélèvements histologiques étudiés pour une même tumeur être présents ou non. Il faut cependant signaler, que sur un plan purement embryologique, toute cette région est issue du contingent neuro ectodermal, donc potentiellement amené à dégénérer sur ce versant. Ce que nous pouvons retenir sur le plan histopathologique, est que le carcinome plus ou moins différencié peut avoir un contingent neuro endocrine que les méthodes immunohistochimiques actuelles permettent d'individualiser de façon plus performante.

- Exposition multifactorielle

Le rôle cancérigène du Ni est difficile à établir car il est souvent associé à d'autres métaux tels que le chrome, l'arsenic, le cobalt. Le tabac peut aussi intervenir comme cocancérigène dans la survenue de cancers des voies aériennes supérieures et broncho pulmonaires. Des études expérimentales chez l'animal portant sur l'association d'un composé du Ni avec un cancérigène connu ont mis en évidence une augmentation de la survenue de tumeurs :

- Des rats ayant reçu par instillation trachéale du méthylcholanthrène seul ou avec de la poudre de Ni métallique (99,5% de Ni) ont été observés : les lésions pré-tumorales étaient plus marquées et le nombre de métaplasies épithéliales était augmenté dans le groupe ayant reçu le traitement combiné ou le méthylcholanthrène seul (Mukubo, 1978).

- Dans une autre étude, des rats recevant des injections intramusculaires de Ni subsulfide associées à du benzo(a)pyrène à des doses variables ont été comparées à des contrôles. Tous les rats traités ont développé des sarcomes (Maenza et coll, 1971).

- Dans une autre étude utilisant ces deux mêmes cancérigènes administrés par voie intratrachéale, Kasprzak et coll notent des différences significatives dans

l'incidence de lésions préneoplasiques : elles sont maximales quand les deux cancérogènes sont associés et plus importantes avec le benzo(a)pyrène seul qu'avec le Ni subsulfide seul (1973).

- Des rats ont reçu par injection dans le nasopharynx soit une solution de Ni sulfate seule ; soit associée à un traitement par la dinitrosopiperazine par voie sous cutanée ; soit un traitement par la nitrosamine seule. Les survivants étaient moins nombreux dans le groupe traité par l'association des deux produits que dans les groupes ayant reçu soit la nitrosamine seule soit le Ni sulfate seul. Deux tumeurs naso-pharyngées (un épithélioma pavimenteux et un fibrosarcome) sont survenues dans le groupe ayant reçu l'association des deux cancérogènes. Aucune tumeur n'est survenue dans les autres groupes. Les auteurs concluent que le Ni a probablement une action promotrice dans l'induction de carcinomes naso-pharyngés chez le rat suivi par une initiation par la nitrosamine (Ou et coll, 1980 et 1983).

- Par extension de cette étude, 5 rats ayant reçus une injection initiale de dinitropiperazine suivie de l'administration orale de Ni sulfate ont développé des carcinomes : deux carcinomes du naso pharynx, deux de la cavité nasale, et un du palais dur. Aucune tumeur n'est survenue dans les autres groupes (avec nitrosamine seule ou avec Ni sulfate seul) (Liu et coll, 1983).

• - Ces mêmes auteurs ont réalisé un autre travail en utilisant les mêmes toxiques sur deux générations de rats : 13 rats femelles ont reçues une injection unique sous cutanée de nitrosamine à 18 jours de gestation, les petits des mères traitées ont reçus du Ni sulfate à partir de la quatrième semaine pendant 5 mois. 5 des 21 petits ont développé des carcinomes de la cavité nasale. Dans un groupe de petits non traités de mères traitées, 3 sur 11 ont développé des tumeurs (un épithélioma naso-pharyngé, un neurofibro sarcome de la cavité péritonéale et un carcinome de l'ovaire). Les groupes ayant reçus du Ni sulfate seul et le groupe de contrôle n'ont développé aucune tumeur. Aucune des mères ayant reçu la nitrosamine seule n'a développé de tumeurs.

Notre patient a été multi-exposé durant sa vie professionnelle, et en particulier à des composés cancérigènes avérés type amiante, chrome, uranium et ses produits de filiation tel le radon. L'essentiel de son travail s'effectuait sur aciers inox type Remanit composé majoritairement de chrome (chrome hexavalent dégagé au cours du soudage MMA-aciers inox et oxydécoupage des aciers inox) et de Ni. L'ensemble de ces travaux professionnels ayant toujours été réalisé sans protection respiratoire ni aspiration, divers composés étaient probablement présents au niveau des voies respiratoires supérieures, à des doses variables, faibles, mais cumulatives avec le temps. De plus, les aciers inox étaient soudés selon la technique MIG fortement pourvoyeuse de Ni. Au vu des études pré citées et de l'exposition professionnelle multiple que subissait notre patient, on peut émettre l'hypothèse d'une action cumulée des différents agents avec un rôle potentiel de promoteur ou de cocancérigène du Ni qui semble capable d'induire par mutation sur le gène p53 une immortalisation de cellules normales et qui empêche aussi le fonctionnement correct des systèmes de réparation de l'ADN après lésion, permettant ainsi l'émergence de mutations. Le radon est inducteur de lésions de l'ADN. Les particules radioactives sont capables de se fixer sur des poussières de taille suffisante pour permettre leur arrêt dans les voies respiratoires supérieures, leur rétention dans les cavités sinusales occasionnant un dépôt de particules radioactives de filiation sur les muqueuses. Or on a vu dans la littérature qu'une simple mutation de l'oncogène H-ras associée à une mutation de la protéine p53 suffisait à induire l'apparition de cellules cancéreuses parmi une culture cellulaire épithéliale normale. D'après les différentes études que nous avons citées et les conclusions de l'IARC, le rôle cancérigène du Ni et de certains de ces composés est maintenant bien établi, mais ses mécanismes d'action cancérigènes restent flous et on ne sait pas actuellement par quelle voie ce toxique agit : soit par une action promotrice, soit par mécanismes épigénétiques. D'autre part, nous avons pas pu déterminer à quels composés du Ni notre patient était en particulier exposé.

D'après les expériences réalisées chez l'animal, nous avons vu que le Ni pouvait avoir :

- des effets immunotoxiques, (le Ni subsulfide pourrait diminuer le niveau d'activité des cellules NK alors que le Ni oxyde associé au Ni subsulfide inhiberaient la phagocytose des macrophages alvéolaires ; le Ni sulfide cristallin pourrait diminuer l'action de l'interféron).
- des effets sur l'ADN : par aberrations chromosomiques, échanges de chromatides soeurs, avec une hypothèse de délétions complètes ou partielles du bras long du chromosome X ; par modifications des bases de l'ADN (oxydation, hydroxylation...), avec possiblement un effet dépendant de la dose sur l'incidence de ces lésions.
- des effets mutagènes : perte de la phosphorylation de la protéine pRb dans des cellules humaines, immortalisation de cellules épithéliales trachéales chez le rat, essentiellement pour le Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub>.
- des lésions oxydatives et par des interactions avec les systèmes de défense antioxydants ; ainsi que le rôle protecteur de certaines métallothionéine en particulier celle du zinc.
- un rôle promoteur.

Les études réalisées chez l'homme ont montré des taux élevés d'aberrations chromosomiques chez des sujets exposés au Ni et à ses composés et que ces aberrations seraient en rapport avec des niveaux d'exposition élevés, il augmenterait l'expression du gène *ras* suggérant une action synergique entre le Ni et l'oncogène *ras*.

Ces différentes études nous donnent donc des hypothèses quand aux mécanismes de la cancérogenèse du Ni sans pouvoir déterminer à l'heure actuelle son action spécifique.

- Dysplasie naso sinusienne, et prélèvements.

De manière générale, on retient qu'une dysplasie sévère est un état précancéreux et qu'il peut évoluer vers un carcinome. C'est pourquoi les biopsies nasales à visée histologique sont souvent réalisées pour évaluer la prévalence de la dysplasie épithéliale et pour identifier les groupes à risque de développer un carcinome chez des travailleurs exposés au Ni.

Torjussen et Solberg (1976), ont pratiqué des biopsies nasales chez des sujets exposés dans une usine de production de Ni, et ont observé que par rapport aux sujets contrôles, les sujets exposés depuis plus de dix ans présentaient une plus grande prévalence de kératinisation et d'atypies épithéliales. Quelques années plus tard, Torjussen et Andersen (1979) ont démontré que le Ni s'accumule dans la muqueuse nasale des sujets exposés. La concentration est proportionnelle à la durée d'exposition et, vu sa longue demi vie biologique (3,5 ans) sa concentration reste élevée après l'arrêt de l'exposition. Cette mesure de la concentration du Ni dans la muqueuse nasale serait un reflet du degré d'exposition des voies respiratoires supérieures, et pourrait s'avérer utile quand il s'agit d'expositions aux sels insolubles du Ni ou chez des travailleurs écartés de l'exposition et souffrant de cancer des voies nasales chez qui on veut confirmer une exposition antérieure. L'ICPMS, technique performante et internationale, est la technique qui a été utilisée pour le dosage de Ni chez notre patient. L'interprétation de son résultat doit être nuancée par le fait que l'absence de Ni dans une biopsie à un moment donné n'exclut pas qu'une exposition prolongée au Ni ait pu avoir lieu et donner des effets délétères. L'exposition au Ni peut avoir été à l'origine du développement néoplasique sans que pour autant le Ni soit présent dans les tissus. Rappelons que l'exposition de notre patient avait cessé depuis plusieurs mois quand ce dosage a été réalisé, ce qui peut en expliquer la négativité.

En 1994, des auteurs norvégiens ont étudié les frottis de muqueuse nasale des travailleurs d'une fonderie de Ni et de traitement électrolytique utilisant des

composés solubles du Ni (Reith et coll, 1994). Ils ont mis en évidence plusieurs cas de dysplasies de la muqueuse nasale y compris chez des sujets non fumeurs. Le Ni métal serait aussi responsable d'action cancérogène notamment par le biais des ions  $Ni^{2+}$  capables de pénétrer dans les cellules. Une étude réalisée par des ORL en Allemagne (Ambrosch, Zschiesche, 1992) s'est intéressée à l'aspect endoscopique et histologique de biopsies de muqueuses nasales, sinusales, laryngées dans la métallurgie des fers et des aciers. Sur 461 sujets examinés, 30 étaient porteurs de lésions de dysplasie dans ces différents sièges. Selon les auteurs, un tabagisme associé pourrait permettre l'émergence de lésions cancéreuses. Il semble que même après soustraction du risque, les lésions puissent poursuivre leur évolution par persistance des particules métalliques dans la muqueuse et les cellules. Aucun effet significatif de l'âge de la première exposition ou de la durée d'exposition n'a été mis en évidence.

En 1992, Downs et coll ont réalisé une étude comparative entre les techniques histologiques et cytologiques de dépistage de lésions dysplasiques de la muqueuse nasale chez les travailleurs d'une raffinerie de Ni. Dans le groupe étudié, la cytologie était légèrement moins performante que l'histologie pour détecter la dysplasie. Cependant, quand les prélèvements montrant des cellules épithéliales irrégulières possiblement dysplasiques étaient regroupés avec ceux montrant des dysplasies évidentes, les probabilités de détection étaient estimées à 0,52 % par histologie et 0,57 % par cytologie. Les probabilités de détection étaient supérieures chez les sujets connus pour avoir un passé de dysplasie, spécialement par l'histologie, probablement dues à des lésions plus étendues. Au vu de sa facilité et de son acceptabilité de prélèvement, la cytologie par brossage pourrait être préférable à la biopsie pour dépister un grand nombre de travailleurs exposés.

En 1994, Boysen et coll rapportent le suivi de 1976 à 1989 d'une cohorte de 243 travailleurs de la raffinerie de Falconbridge, pour évaluer les critères de progression et de régression de lésions dysplasiques de la muqueuse nasale.

L'interprétation des données est fastidieuse car la dysplasie peut être indétectable sur de petits échantillons. Cependant, d'après leurs résultats, les auteurs suggèrent que la dysplasie peut régresser et que le taux de régression augmente avec le temps, cela reflète probablement une diminution de l'exposition résultant d'une diminution des niveaux aériques, une amélioration des conditions d'hygiène, et d'une affectation des sujets porteurs de dysplasies à des postes moins exposés. Ces résultats indiquent que le risque de développer un carcinome dû à l'exposition au Ni est réduite, cependant, la dysplasie peut continuer à évoluer à bas bruit dans certains cas.

- L'autre toxique connu pour sa pathologie cancéreuse des sinus et de l'ethmoïde est le bois et ses poussières, mais le type histologique est l'adénocarcinome. Pour le Ni, on ne retrouve pas cette prédominance de l'adénocarcinome mais du carcinome épidermoïde plus ou moins différencié. D'après les études récentes que nous avons citées, il semble que d'autres toxiques pourraient être incriminés puisque l'on relève des risques élevés pour l'industrie textile, l'industrie du bâtiment, la métallurgie (autre que celle du Ni), et le travail du cuir.

## Chapitre VIII CONCLUSION

Au terme de cette revue de la littérature, nous avons vu que des cancers des fosses nasales et des sinus pouvaient survenir pour d'autres types d'exposition au Ni que celle très spécifique du grillage des mattes. De plus, plusieurs types anatomo pathologiques peuvent être rencontrés avec une prédominance pour le carcinome épidermoïde plus ou moins différencié.

Au vu de toutes ces données, il semble licite de poursuivre la surveillance des sujets exposés au Ni par :

- un examen clinique avec le dépistage d'une éventuelle symptomatologie fonctionnelle d'épistaxis, d'obstruction nasale, de douleur de la sphère oto-rhino-laryngologique complétée selon l'exposition par une rhinoscopie avec éventuellement des biopsies nasales ou des frottis de muqueuse nasale car comme nous l'avons vu la cytologie par brossage par sa facilité et son acceptibilité de prélèvement pourrait avoir un intérêt dans le dépistage de lésions dysplasiques.
- le dosage du Ni dans un fragment de biopsie semble ne pas être assez sensible puisque dans le cas de notre patient celui ci n'avait pas permis de mettre en évidence ce métal, mais peut être parce que lors du prélèvement l'exposition avait cessé.
- La radiographie standard voir la tomодensitométrie des sinus de la face (plus sensible), pourraient être réalisées de façon périodique.

Quand aux conditions de travail, il faut sur le plan individuel, proposer le port de masque respiratoire et sur le plan collectif, il faut proposer une surveillance des niveaux d'empoussièrement et des mesures d'ambiance, des systèmes de ventilation et d'aspiration.

Enfin, de manière plus générale, continuer de proposer en maladie professionnelle hors tableau des cas comme celui ci.

## **BIBLIOGRAPHIE**

**Adolphe M., Guillouzo A., Marano F.**

Toxicologie cellulaire in vitro : méthodes et applications.

Ed Inserm, Paris, 1995.

**Ambrosch P., Zschiesche W.**

Medical ENT endoscopic studies in the iron and steel industry.

Laryngo rhino otologie, 1992 ; vol.71 : 362-364

**Andersson K., Elinder C.G., Hogstedt C., Kjellstrom T., Spang G.**

Mortality among cadmium and nickel exposed workers in a swedish battery factory.

Toxicol. environ. Chem. 1984 ; 9 : 53-62

In IARC Monographs.

**Bavazzano P., Bolognesi R., Cassinelli C., Gori R., Li Donni V., Martellini F., Oliva G., Riccucci S.**

Skin contamination and low airborne nickel exposure of electroplaters.

The science of the total environment. 1994 ; 55 : 83-86

**Bennet B.G.**

Environmental nickel pathways to man. In Sunderman F.W.Jr, ed, Nickel in human environment, 1984

In IARC Monographs, p 303.

**Bergmann L.**

On a possible relation between the occupational exposure of welders and the development of bronchogenic carcinoma.

(Ger) Z. Erkrank. Atm. Org. **1982** ; 158 : 322-325

In IARC monograph p 447.

**Blair A.**

Mortality among workers in the metal polishing and plating industry 1951-1969.

Journal of occupational medicine. **1980** ; 22 : 158-162

in Prévention des cancers professionnels Oudiz A., Le Galés C. ed. INSERM 1989

**Boysen M., Downs A., Rigaut J.P., Torjussen W., Högetveit A., Andersen I., Berge S., Solberg L., Abeler V., Reith A., Voss R., Farstad T.**

Rates of regression and progression of dysplastic lesions in the nasal mucosa in nickel workers : a Markov model approach.

Sci. Total Environ. **1994** ; 148 : 311-318

**Brandt-Rauf PW.**

New markers for monitoring occupational cancer : the example of oncogene protein.

J.Occup. Med. **1988** ; 30 : 399-404

**Brugère J., Dehesdin D.**

Cancer des voies aérodigestives supérieures.

Encyclopédie des cancers. Edition Flammarion **1990**.

**Capella C., Heitz P.U., Hofler E.S., Kloppel G**

Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut.  
Virchow Archiv. **1995** ; 425 : 547-560.

**Chaudhry M R., Akhtar D., Kim D S.**

Neuroendocrine carcinoma of the ethmoid sinus.  
Eur. Arch. ORL. **1994** ; 251(8) : 461-463

**Christensen O.B., Möller H., Andrasko L., Lagesson V.**

Release of nickel from cooking utensiles.  
Contact dermatitis **1978** ; vol.4 : 343-346  
In IARC Monographs, p307.

**Christensen O.B., Lagesson V.**

Nickel concentration of blood and urine after oral administration.  
Ann. clin. Lab. Sci. **1981**, vol.11 : 119-125.  
In IARC Monographs, p385.

**Ciccarelli R B., Wetterhahn K E.**

Isolation of nickel-nucleic acidprotein complexes from rat tissues.  
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. **1983** ; 24-45

**Ciccarelli R B., Wetterhahn K E.**

Nickel distribution and DNA lesions induced in rat tissues by the carcinogen  
nickel carbonate.  
Cancer Res. **1982** ; 42 : 3544-3549

**Comba P., Barbieri G.P., Battista G., Belli S., Ponterio F., Zanetti D., Axelson O.**

Cancer of the nose and paranasal sinuses in the metal industry : a case-control study.

British Journal of Industrial Medecine. 1992 ; 49 : 193-196.

**Comba P., Battista G., Belli S., Capua B., Merler E., Orsi D., Rodella S., Vindigni C., Axelson O.**

A Case-Control Study of Cancer of the Nose and Paranasal Sinuses and occupational Exposures.

American Journal of Industrial medicine. 1992 ; 22 : 511-520.

**Conway K., Costa M.**

Nomrandom chromosomal alterations in nickel-transformed Chinese hamster embryo cells.

Cancer res. 1989 ; 49 : 6032-6038

**Cornell R. G., Landis J.R.**

Mortality patterns among nickel/chromium alloy foundry workers. In : Sundermann F. W. Jr, Ed., Nickel in the Human Environment. (IARC Scientitifc Publications N°53). 1984 ; IARC p : 87-93

In IARC monograph, p312

**Costa M., Zhitkovitch A., Toniolo P.**

DNA-Protein Cross-Links in Welders : Molecular Implications.

Cancer research. 1993 ; 53 : 460-463

**Costa M.**

Perspectives on the mechanism of nickel carcinogenesis gained from models of *in vitro* carcinogenesis.

Environ. Health Perspect. 1989 ; 81 : 73-76

**Cronin E., Di Michiel A.D., Brown S.S.**

Oral challenge in nickel-sensitive women with hand eczema. In : Brown S.S., Sunderman F.W.Jr, eds, Nickel Toxicology, London, Academic Press, 1980, p149-152.

In IARC monographs, p384.

**Cuckle H., Morgan L., Doll R.,**

Mortality study of men working with soluble nickel compounds

In Nickel Toxicology, Brown S, Sunderman F.W.Jr., Ed Academic Press, London, 1980.

**Datta A., Riggs C W., Fivash M J., Kasprzak K.**

Mechanisms of nickel carcinogenesis. Interaction of Ni (II) with 2'-deoxynucleosides and 2'-deoxynucleotides.

Chem. Biol. Interact. 1991 ; 79 : 323-334

**Deng C., Lee HH., Xian H., Yao M., Huang J., Ou B.**

Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange of peripheral blood chromium.

J. Trace Elem. Exp. Med. 1988 ; 1 : 57-62

**Doll R.**

Cancer of the lung and nose in nickelworkers.

Brit. J. Med. 1958 ; 15 : 217

**Doll R., Morgan L.G., Speizer F.E.**

Cancers of lung and nasal sinuses in nickel workers.

Br. J. Cancer, 24, 1970 : 623-632.

In IARC Monographs.

**Doll R., Peto R.**

The causes of cancer.

Oxford : Oxford University Press, 1981.

In Casarett and Doull's Toxicology : The basic science of poisons.

Ed Klaassen C.D. chp 8, 1995.

**Doll.R.**

Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man.

Scand J Work Environ Health. 1990 ; 16 : 1-82

**Downs A., Boysen M., Voss R., Kjennerud S., Abeler V., Rigaut J.P., Reith A.**

How often is dysplasia diagnosed by biopsy or smear examination ? Application of a maximum likelihood based method to the assessment of detection rates in the nasal mucosa of nickel workers.

Anal. Cell. Patho. 1992 ; vol.4 (6) : 451-459

**Egedahl R., Coppock E., Homik R.**

Mortality Experience at a Hydrometallurgical Nickel Refinery in Fort Saskatchewan, Alberta between 1954 and 1984.

J.Soc. Occup. Med. 1991 ; 41 : 29-33

**Elias Z., Muir J M., Pierre F., Gilgenkrantz S., Schneider O., Bauthio F., Daniere M C., Fontana J M.**

Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of welders and characterization of their exposure by biological sample analysis.

J. Occup. Med. **1989** ; vol.5 (3)1 : 477-483

**Frenkel K., Karkoszka J., Cohen B., Baranski B., Jakubowski M., Cosma G.**

Occupational exposures to Cd, Ni, and Cr modulate titers of autoantibodies to oxidized DNA base autoantibodies.

Environ. Health Perspec. **1994** ; vol.102 suppl 3 : 221-225.

**Gallo O., Graziani P., Fini-Storchi O.**

Undifferentiated Carcinoma of the nose and Paranasal Sinuses.

Ent Journal. **1993** ; vol.72 (9) : 588-595

**Gignoux M., Labayle J.**

Tumeurs de l'ethmoïde. Paris, Masson, 1964

In cancers des voies aérodigestives supérieures, Brugères J., ed Flammarion, Paris, **1990**.

**Glaser U., Hochrainer D., Oldiges H., Takenaka S.**

Long term inhalation studies with NiO and As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aerosols in wistar rats.

Excerpta med. int. Congr. Sci. **1986** ; 676 : 325-328.

In IARC Monographs, p346.

**Gobbato F., Melato M., Bucconi S.**

Welder's lung and possible neoplastic complications.

Med. Lav. 1980 ; 2 : 132-140

In IARC monograph, p447.

**Gordon T.**

Respiratory System, chap 9 : 237-240 in Metal Toxicology

ED : Goyer Robert A., Klaassen Curtis D., Waalkes Michael P.

Academic Press, Inc.London. 1995

**Grandjean P.**

Human exposure to nickel, 1984, In Sunderman F.W.Jr., ed, Nickel in the human environment.

IARC scientific publications 53 : p 469-485

In IARC Monographs, p283

**Grandjean P., Andersen O., Nielsen G.D.**

Nickel. In Alesio L., Berlin A., Boni M., Roi R., eds, Biological indicators for assessment of human exposure to industrial chemicals, Luxembourg, Commission of the european communities. 1988 : 57-81.

In IARC Monographs.

**Grandjean P., Nielsen G.D., Andersen O.**

Human nickel exposure and chemobiokinetics.

In Maibach H.I., Menne T.,eds, Nickel and the skin : Immunology and toxicology, Boca Raton, FL, CRC Press, 1989 : 9-28.

In IARC Monographs.

**Haley P J., Shopp G M., Benson JM., Cheng Y S., Bice DE Luster M.,  
Dunnick JK., Hobbs CH.**

The immunotoxicity of three nickel compounds following 13-week inhalation exposure in the mouse.

Fundam. Appli. Toxicol. **1990** ; 15 : 476-487

**Frenkel K., Karkoszka J., Cohen B., Baranski B., Jakubowski M., Cosma G., Taioli E., Toniolo P.**

Occupational Exposures to Cd, Ni, and Cr Modulate Titers of Antioxidized DNA Base Autoantibodies.

Environmental Health Perspectives. **1994** ; vol.102, supp 3 : 221-225

**Harrison D.F.N.**

The management of malignant tumors affecting the maxillary and ethmoidal sinuses.

J. otolaryng. **1973** ; 87 : 72-749

**Hassler E., Lind B., Nilsson B., Piscator M.**

Urinary and fecal elimination of nickel in relation to air-borne nickel in a battery factory.

Ann. clin. Lab. Sci. **1983** ; vol.13 : 217-224.

In IARC Monographs, p386.

**Haugen A., Ryberg D., Hansteen I Dalen H.**

Transformation of human kidney epithelial cells to tumorigenicity by nickel (II) and V-HARAS oncogene.

Biol. Trace Elem. Res. **1989** ; 21 : 451-458

**Hernberg S., Westerholm P., Schultz-Larsen K.**

Nasal and sinonasal cancer. Connection with occupational exposures in Denmark, Finland and Sweden.

Scand. J. Work. environ. Health, **1983**; 9 : 315-32

In IARC Monographs.

**Hewett P.**

The particule size distribution, density and specific surface area of welding fumes from SNAW and GMAW and stainless steel consumables.

Ind. Hyg. Assoc. J. **1995** ; vol.2 (56) : 128-135

**Horie A., Haratake J., Tanaka I., Kodama Y.**

Electron microscopical findings with special reference to cancer in rats.

Texas Rep. Biol. Med. **1985** ; 7 : 167-186.

In IARC Monographs, p346.

**Huang X., Klein B., Costa M.**

Crystalline Ni<sub>3</sub>S<sub>2</sub> specifically enhances the formation of oxidants in the nuclei of CHO cells as detected by dichlorofluorescein.

Carcinogenesis. **1994** ; vol.15, (3) : 545-548

**Hueper W.C.**

Experimental studies in metal carcinogenesis.IX. Pulmonary lesions in guinea pigs and rats exposed to prolonged inhalation of powdered metallic nickel.

Arch. Pathol. **1958** ; 65 : 600-607.

In IARC Monographs, p 344.

**Hueper W.C., Payne W.W.**

Experimental studies in metal carcinogenesis. Chromium, nickel, iron, arsenic.  
Arch. environ. Health, 1962 ; 5 : 445-462.  
In IARC Monographs, p 344.

**Jaramillo A., Sonnenfeld G.**

Effects of amorphous and crystalline nickel sulfide on induction of interféron  
and interleukine-2.  
Environ. Res. 1989 ; 48 : 275-286.

**Jason M., Conso F., Galliot C.**

Coloration verte du tartre dentaire chez un chimiste exposé à des dérivés du Ni.  
Archives Mal. Professionnelle. 1993 ; tome 54 4 : 374

**Judde J G., Breillout F., Clemenceau C., Poupon M F., Jasmin C.**

Inhibition of rat natural killer cell function by carcinogenetic nickel com-  
pounds : preventive action of manganese.  
J. Natl. cancer Inst. 1987 ; 78 : 1185-1190

**Karjalainen S., Kerttula R., Pukkala E.**

Cancer risk among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery in  
Finland.  
Int. Arch. Occup. Environ Health. 1992 ; 63 : 547-551

**Kasprzak K., Marchow L., Breborowicz J.**

Pathological reactions in rats lungs following intratracheal injection nickel sul-  
fide and 3,4 benzopyrène.  
Res. Commun. chem. Pathol. Pharmacol., 1973 ; 6 : 237-245  
In IARC Monographs, p 336

**Kasprzak K., Quander R., Poirier L.**

Effects of calcium and magnesium salts on nickel subsulfide carcinogenicity in Fischer rats.

Carcinogenesis. 1985 ; 6 : 1161-1166

**Kasprzak K., Diwan B., Konoshi N., Misra M., Rice J.**

Initiation by nickel acetate and promotion by sodium barbital of renal cortical epithelial tumors in male F344 rats.

Carcinogenesis. 1990 ; vol.11, (4) : 647-652

**Kasprzak K., Ward J M.**

Prevention of nickel subsulfide carcinogenesis by local administration of Mycobacterium bovis antigen in male F344/NCr rats.

Toxicology. 1991 ; 67 : 97-105

**Kasprzak K., Diwan B., Rice J.**

Iron accelerates while magnesium inhibits nickel-induced carcinogenesis in the rat kidney.

Toxicology. 1994 ; 90 : 129-140

**Kjellström T., Friberg L., Rahnster B.**

Mortality and cancer morbidity among cadmium exposed workers.

Environ. Health Perspect., 1979 ; 28 : 199.

**Kusaka Y., Kumagai S., Kyono H., Kohyama N., Shirakawa T.**

Determination of exposure to cobalt and nickel in the atmosphere in the hard metal industry.

Ann Occup Hyg. 1992 ; vol.5. (5) : 497-507

**Kyung-Whan Min.**

Usefulness of Electron Microscopy in the Diagnostic of Small Round Cell Tumors of the Sinonasal Region

Ultrastructural Pathology. 1995 ; vol.19 (5) : 347-363

**Larsson LG., Martenson G.**

Carcinoma of the paranasal sinuses and the nasal cavities.

Acta. Radiol. 1954 ; 42 : 72-149

**Lewis JS., Castro EB.**

Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses.

J. Laryngol. Otol. 1972 ; 86 : 62-255

**Lin X., Dowjat W., Costa M.**

Nickel-induced Transformation of Human Cells Causes Loss of the Phosphorylation of the Retinoblastoma Protein.

Cancer Research. 1994 ; 54 : 2751-2754

**Littlefield N A., Fullerton F R., Poirier L A.**

Hydroxylation and deglycosylation of 2'-deoxyguanosine in the presence of magnesium and nickel.

Chem. Biol. Interact. 1991 ; 79 : 217-228

**Liu T. et coll.**

The role of nickel sulfate in inducing nasopharyngeal carcinoma in rats, 1983

In : Cancer Research Reports - WHO Collaborating Centre for Research on Cancer, vol 4, Guangzhou, China, Cancer Institute of Zhongshan Medical College, p 48-49, in IARC Monographs, p339

**Luce D., Leclerc A., Morcet J.F., Casal-Lareo A., Gérin M., Brugère J., Haguenoer J-M., Goldberg M.**

Occupational Risk Factors for Sinonasal Cancer : A Case-Control Study in France.

American Journal of Industrial Medicine. **1992** ; 21 : 163-175

**Lund V.**

Malignancy of the nose and sinuses. Epidemiological and aetiological considerations.

Rhinology. **1991** ; 29 : 57-68

**Mastromattéo E.**

Nickel : a review of its occupational health aspects.

J. Occup. Med. **1967** ; 9 : 127.

**Macbeth R.,**

Malignant disease of paranasal sinus.

J. Laryngol. Otol., **1965** 80 : 592-612.

In Cancers des VADS, Brugère J., eds, Flammarion, Paris, **1990**.

**McCluggage W.G., Napier S.S., Primrose W.J., Adair R.A., Toner P.G.**

Sinonasal neuroendocrine carcinoma exhibiting amphicrine differentiation.

Histopathology. **1995** ; 27(1) : 79-82

**Magnani C., Comba P., Ferraris F., Ivaldi C., Meneghin M., Terracini B.**

A Case-Control Study of the Nose and Paranasal Sinuses in the Woolen Textile Manufacturing Industry.

Archives of Environmental Health. **1993** ; 48(2) : 94-97.

**Mac Comb WS., Fletcher GH.**

Cancer of the head and neck. Paranasal sinuses and cavity.  
Baltimore, Williams and Wilkins. 1967 ; 56-329

**Mc Coy H., Kenney M.A.**

A review of biointeractions of Ni and Mg. II. Immune system and oncology.  
Magnesium Research. 1992 ; vol.5, 3 : 223-232

**Maenza R.M., Pradhan A.M., Sunderman F.W.Jr.**

Rapid induction of sarcomas in rats by combination of nickel sulfide and 3,4  
benzopyrène, 1971  
Cancer Resp. 31, 2067-2071, in IARC Monographs p336

**Marandas P., Schwaab G., Lecointre F., Pene F., Vandenbrouck C.**

Cancer de l'ethmoïde. Rôle de l'exposition à la poussière de bois. Aspects cli-  
niques. 161 cas traités à l'IGR.  
Arch. Mal. Prof. 1982 ; 42 : 294-300

**Menné T., Borgan O., Green A.**

Nickel allergy and hand dermatitis in a stratified sample of danish female popu-  
lation : an epidemiological study including a statistic appendix.  
Acta Dermatovenerol. 1982, 62 : 35-41.  
In IARC Monographs, p387.

**Misra M., Rodriguez R., North S., Kasprzak K.**

Nickel-induced renal lipid peroxidation in different strains of mice : concu-  
rence with nickel effect on antioxidant defense systems.  
Toxicology letter. 1991 ; 58 : 121-133

**Morgan J.G.**

Some observations of the incidence of respiratory cancer in nickel workers.  
Br. J. ind. Med. **1958** ; 15 : 224-234.

**Moulin JJ., Diebold F., Limasset JC.**

Risque de cancer chez les soudeurs.  
Cahier de notes documentaire. **1991** ; 145 : 679-691

**Mukubo K.**

Studies on experimental lung tumor by the chemical carcinogens and inorganic substances, **1978**  
J Nara med. Assoc. 29 : 321-340, in IARC Monographs p324.

**Muir D.C.F., Jadon N., Julian J.A., Roberts R.S.**

Cancer of respiratory tract in nickel sinter plant workers : effect of removal from sinter plant exposure.  
Occup. Environ. Med. **1994** ; 51 : 19-22.

**National Research Council.**

Medical and biological effects of pollutants, Nickel **1975**  
Washington DC, Committee on medical and biological effects of environmental pollutants, National Academy of Science.  
In IARC Monographs, p303

**Nielsen G.D., Jorgensen P.J., Keiding K., Grandjean P.**

Urinary nickel excretion before and after loading with naturally occurring nickel.  
In traces Elements in Human Health and disease, 1987, Copenhagen, WHO,  
p.C3

In IARC Monographs, p384.

**Ono H., Wada O., Ono T.**

Distribution of trace metals in nuclei and nucleoli of normal and regenerating  
rat liver with special reference to the different behavior of nickel and chromium.

J. Toxicol. Environ. Health. 1981 ; 8 : 947-957.

**Ottolenghi A.D., Haseman J.K., Payne W.W., Falk H.L., Macfarland H.N.**

Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary carcinogenesis of rats.

J. natl Cancer Inst., 1974 ; 54 : 1165-1172.

In IARC Monographs, p.348.

**Ou B., Liu Y., Huang X., Feng G.**

The promoting action of nickel in the induction of nasopharyngeal carcinoma in  
rats 1980.

In Cancer Research Report-WHO Collaborating Center for Research on Cancer,  
vol 2, Guangzhou, Cancer Institute of Zhongshan Medical College, p3-8

In IARC Monographs, p339

**Ou B., Liu Y., Zheng G.**

Tumor induction in next generation of dinitropiperazine-treated pregnant rats.  
1983

In Cancer Research Report-WHO Collaborating Center for research on Can-  
cer, vol 4, Guangzhou, Cancer Institute of Zhongshan Medical College, p44-45

In IARC Monographs, p339

**Oudiz A., Le Galés C.**

Prévention des cancers professionnels. Problèmes et perspectives.

Collection Grandes enquête en santé publique et épidémiologique. Les éditions INSERM.Paris. 1989.

**Patierno S.R., Dirscherl L., Xu J.**

Transformation of rat tracheal epithelial cells to immortal growth variants by particulate and soluble nickel compounds.

Mutation research. 1993 ; 300 : 179-193.

**Pedersen E., Hogetveit A.C., Andersen A.**

Cancers of respiratory organs among workers in nickel refinery in Norway.

Int. J. Cancer, 1973 ; 12 : 32-41.

In IARC Monographs.

**Peltonen L.**

Nickel sensitivity in the general population.

Contact Dermatitis, 1979 ; 5 : 27-32.

In IARC Monographs, p387.

**Picot A., Albrecht R.**

Cancérogénèse : Aspects génétiques et épigénétiques. mécanismes et méthodes d'évaluation.

Association toxicologie-cnam. Paris ; 1994

**Pietrantonio L., Fregny R.**

Epithéliomas ethmoïdo-maxillaire à évolution orbitaire.

Ann. Oto-Lar. Paris. 1959 ; 76 : 21-601

**Polednak A.P.**

Mortality among welders, including a group exposed to nickel oxides.

Arch. environ. Health. 1981 ; 36 : 235-242

In IARC Monograph, p 458

**Raithel H.J., Ebner G., Schaller K.H., Schellmann P., Valentin H.**

Problems in establishing norm values for nickel and chromium concentrations in human pulmonary tissue.

Am. J. ind. Med. 1987 ; vol.12 : 55-70.

In IARC Monographs, p388.

**Reith A., Reichborn Kjennerud S., Aubele M., Jütting U., Gais P., Burger G.**

Biological monitoring of chemical exposure in nickel workers by imaging cytometry (ICM) of nasal smears.

Anal. Cell. Pathol. 1994 ; vol.6(1) : 9-21

**Rendall R.E.G., Phillips J.I., Renton K.A.**

Death Following Exposure to Fine Particulate Nickel from a Metal Arc Process.

Ann. occup.Hyg. 1994 ; vol.38, 6 : 921-930

**Reynolds S H., Anderson M.**

Activation of proto-oncogenes in human and mouse lung tumors.

Environ. Health Perspect. 1991 ; 93 : 145-148

**Rezuke W.N., Knight J.A., Sunderman F.W.Jr.**

References values for nickel concentrations in human tissues and bile.

Am J. ind. Med. 1987 ; vol.11 : 419-426.

In IARC Monographs, p388.

**Robison S H., Cantoni O., Costa M.**

Strand breakage and decreased molecular weight of DNA induced by specific metal compounds.

Carcinogenesis. 1982 ; 3 : 657-662

**Rossetto F., Turnbull J., Niobert E.**

Characterization of nickel-induced mutations.

The Science of the total Environment. 1994 ; 148 : 201-206

**Scheller R., Strahlmann B., Schwedt G.**

Chemical and technological aspects of food for a diet poor in nickel for endogenous nickel contact eczema

Hautarzt, 1988 ; vol.39 : 491-497

In IARC Monographs, p306.

**Sen P., Costa M.**

Induction of chromosomal damage in Chinese hamster ovary by soluble and particulate nickel compounds : preferential fragmentation of the heterochromatic long arm of the X-chromosome by carcinogenic crystalline NiS particles.

Cancer Res. 1985 ; 45 : 2320-2325

**Sheers G., Coles R. M.**

Mesothelioma risks in a naval dockyard.

Arch. Environ. Health. 1980 ; 35 : 276-282

In IARC monograph, p470

**Shen H M., Zhang Q F.**

Risk assessment of Nickel Carcinogenicity and Occupational Lung Cancer.

Environmental Health Perspectives Supplements. 1994 ; vol.102 supp 1 : 275-282

**Sjogren B.**

A restrospective cohort study of mortality among stainless steel welders.

Scand. J. Work. Environ. Health. 1980 ; 6 : 197-200

In IARC monograph p 459

**Smart G.A., Sherlock J.C.**

Nickel in foods and the diet.

Food Addit. Contam.1987 ; vol.4 : 61-71

In IARC Monographs, p306.

**Smialowicz R., Rogers R R., Riddle M., Scott G A.**

Immunologic effects of nickel : I. Suppression of cellular and humoral immunity.

Environ. Res. 1984 ; 33 : 413-427

**Smialowicz R., Rogers R R., Riddle M., Garner R J., Rowe D., Lueke R.**

Immunological effects of nickel : II. Suppresion of natural killer cell activity.

Environ. Res. 1985 ; 36 : 56-66

**Smialowicz R., Rogers R., Rowe D., Riddle M., Luebke R.**

The effects of nickel on immune function in the rat.

Toxicology. 1987 ; 44 : 271-281

**Solomons N.W., Viteri F., Shuler T.R., Nielsen F.H.**

Bioavailability of nickel in man : effects of food and chemically-defined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel.

J. Nutr., 1982 ; vol.112 : 39-50

In IARC Monographs, p 384.

**Srivastava R.C., Hasan S.K., gupta J and S.**

Protective role of metallothionein in nickel induced oxidative damage.

Biochemistry and molecular biology international. 1993 ; vol. 30, (2) : 261-270

**Sunderman F.W.Jr., Kincaid J.F., Donnelly A.J., West B.**

Nickel poisoning IV. Chronic exposure of rats to nickel carbonyl : a report after one year observation.

Arch. environ. Health. 1957 ; 16 : 480-485

In IARC Monographs, p353.

**Sunderman F.W.Jr., Donnelly A.J., West B., Kincaid J.F.**

Nivkel poisoning IX. Carcinogenesis in rats exposed to nickel carbonyl.

Arch. environ. Health. 1959 ; 20 : 36-41

In IARC Monographs, p353.

**Sunderman F.W.Jr., Donnelly A.J.**

Studies on nickel carcinogenesis : metastasing pulmonary tumorsd induced by the inhalation of nickel carbonyl.

Am. J. clin. Pathol. **1965**; 46 : 1027-1041.

In IARC Monographs.

**Sunderman F.W.Jr.**

Nickel carcinogenesis. Critical Review,

Dis. Chest. **1968** ; 54 : 41

**Sunderman F.W.Jr., Shen S., Mitchell J.M.**

Fetal toxicity and transplacental transport of Ni (II) in rats (Abstract n°176)

Toxicol. appl. Pharmacol. **1977** ; 41 : 205.

In IARC Monographs.

**Sunderman F.W.Jr.**

Recent research on nickel carcinogenesis.

Environ Health Perspect. **1981** ; 40 : 131-141.

In IARC Monographs, p387

**Sunderman F.W.Jr., Marsouk A., Cristomoto M.C., Weatherby D.R.**

Electrothermal atomic absorption spectrometry of nickel in tissue homogenates.

Ann. Clin. Lab. Sci. **1985a** ; vol 15 : 299-307

In IARC Monographs, p 385.

**Sunderman F.W.Jr., Aitio A., Morgan L.G., Norseth T.**

Biological monitoring of nickel.

Toxicol. ind. Health, **1986a** ; 2 : 17-78.

In IARC monographs.

**Sunderman F.W.Jr.**

Nickel, 1988, in : Clarkson T.W., Friberg L., Nordberg G.F., Sager P.R., eds,  
Biological monitoring of toxic metals, New York, Plenum press, pp265-282  
In IARC Monographs, p310

**Sunderman F.W.Jr., Morgan L., Andersen A., Ashley D., Forouhar F.**

Histopathology of Sinonasal and Lung Cancers in Nickel Refinery Workers.  
Annals of clinical and laboratory science. 1989 ; vol.19 (1) : 44-50

**Sunderman F.W.Jr., Hopfer S.M., Swift T., Rezuze W.N.**

Cobalt, chromium, and nickel concentrations in body fluids of patients with porous -coated knee or hip prostheses.

J. orthopaed. Res. 1989a ; vol.7, 307-315.

In IARC Monographs, p384.

**Sunderman F.W.Jr., Hopfer S.M., Sweeney K.R., Marcus A.H., Most B.M.**

Nickel absorption and kinetics in human volunteers.

Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1989b ; vol.191 : 5-11

In IARC Monographs, p384.

**Torjussen W., Solberg L.A.**

Histological findings in nasal mucosa of nickel workers. A preliminary report.

Acta Otolar. 82, 266, 1976

**Torjussen W, Andersen I.**

Nickel concentration in nasal mucosa, plasma and urine in active and retired nickel workers.

Ann. Clin. Lab. Sci. 1979 ; 9 : 289-298.

In IARC Monographs, p385

**Vyskocil A., Senft V., Viau C., Cizkova M., Kohout J.**

Biochemical Renal Changes in Workers Exposed to Soluble Nickel Compounds.

Human and Experimental Toxicology. 1994 ; 13 : 257-261

**Waalkes Michaël P.,Coogan Timothy P.,Barter Robert A.**

Toxicological Principles of Metal Carcinogenesis with Special Emphasis on Cadmium.

Critical Reviews in Toxicology. 1992 ; vol.22 (3), 4 : 175-201

**Wasksvik H., Boysen M.**

Cytogenetic analyses of lymphocytes from workers in a nickel refinery.

Mutat. Resp. 1982 ; 103 : 185-190

In IARC Monographs, p 388

**Wasksvik H., Boysen M., Hogetveit A.C.**

Increased incidence of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of retired workers.

Carcinogenesis. 1984 ; 5 : 1525-1527

In IARC Monographs, p 388

**Wehner A.P., Busch R.H., Olson R.J., Craig D.K.**

Chronic inhalation of nickel oxide and cigarette smoke by hamster.

Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 1975 ; 36 : 801-810

**Wehner A.P., Stuart B.O., Sanders C.L.**

Inhalation studies with Syrian golden hamsters.

Prog. exp. Tumor. Res. 1979 ; 24 : 177-198

**Zheng W., Blot W., Shu X-O., Diamond E., Gao Yu-T., Ji Bu-T., Fraumeni jr J.**

A population-based case-control study of cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses in Shanghai.

International Union Against Cancer. 1992 ; 52 : 557-561

# TABLE DES MATIERES

<b>CHAPITRE I INTRODUCTION</b>	<b>12</b>
<hr/>	
<b>CHAPITRE II LE NICKEL</b>	<b>14</b>
<hr/>	
<b>A. GENERALITES</b>	<b>14</b>
<b>B. PROPRIETES PHYSICO CHIMIQUES</b>	<b>15</b>
1. DE LA SUBSTANCE PURE.	15
2. DES DERIVES ET DES IMPURETES	16
a) Le Ni métallique et les alliages	16
b) Les oxydes et hydroxydes de Ni	16
c) Les Ni sulfides	17
<b>C. PRODUCTION MONDIALE ET UTILISATIONS INDUSTRIELLES</b>	<b>18</b>
<b>D. EXPOSITION</b>	<b>22</b>
1. NATURELLE	22
2. LE TABAC	24
3. L'ALIMENTATION	24
4. EXPOSITIONS IATROGENES	25
5. EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES	25
<b>E. TOXICOCINETIQUE</b>	<b>27</b>
1. ABSORPTION	27
2. REPARTITION SERIQUE	28
3. ASSIMILATION ET DISTRIBUTION	29
4. EXCRETION	30
<b>CHAPITRE III CANCÉROGENÈSE</b>	<b>32</b>
<hr/>	
<b>A. CANCEROGENESE CHIMIQUE</b>	<b>32</b>
1. HISTORIQUE	32
2. GENERALITES	33

3. ÉTAPES CLASSIQUES DE LA CANCEROGENESE	34
a) Introduction	34
b) Initiation	35
c) Promotion	38
d) Progression	42
4. METABOLISME DES CANCEROGENES	47
a) Introduction	47
b) Enzymes de la phase I	50
c) Enzymes de la phase II	52
5. GENOTOXICITE	55
6. MECANISMES DE REPARATION	59
7. MECANISMES EPIGENETIQUES	66
<b>B. CANCEROGENESE SPECIFIQUE DES METAUX</b>	<b>68</b>
1. GENERALITES	68
2. RELATION DOSE EFFET.	69
3. FACTEURS INFLUENÇANT LA TOXICITE DES METAUX	71
4. CANCEROGENESE	73
<b>C. CANCEROGENESE DU NICKEL</b>	<b>76</b>
1. DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ L'ANIMAL	77
a) Selon la voie d'exposition	77
b) Selon le mécanisme d'action	78
2. DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ L'HOMME.	86
3. CONCLUSION	88

**CHAPITRE IV ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS DES FOSSES NASALES ET DES SINUS**  
**LIES AU NICKEL** **89**

<b>A. RISQUE CANCERIGENE SELON LES CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES</b>	<b>92</b>
1. SOLUBILITE	92
2. GRANULOMETRIE	93
<b>B. RISQUE CANCERIGENE SELON LE PROCESSUS INCRIMINE</b>	<b>96</b>
1. RAFFINAGE GRILLAGE	96
2. SOUDURE	97
3. AUTRES	100

<b>CHAPITRE V CLINIQUE</b>	<b>102</b>
<b>A. DES CANCERS DES CAVITES NASO-SINUSIENNES</b>	<b>102</b>
1. GENERALITES	102
2. ÉPIDEMIOLOGIE	102
3. ÉTIOLOGIE	103
4. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS DES FOSSES NASALES ET DE L'ETHMOÏDE	106
a) Ethmoïde	107
b) Autres sinus et fosses nasales	110
5. ÉVOLUTION ANATOMO-CLINIQUE	111
a) Des cancers de l'ethmoïde	111
b) Des sinus	111
6. CLINIQUE	111
a) Signes révélateurs	112
b) Classification	114
<b>B. AUTRES EFFETS CLINIQUES DU NICKEL</b>	<b>115</b>
1. PATHOLOGIE CANCEREUSE	115
2. PATHOLOGIE ALLERGIQUE.	115
3. SINUSITE, RHINITE	117
<b>CHAPITRE VI NOTRE CAS CLINIQUE</b>	<b>118</b>
<b>CHAPITRE VII DISCUSSION</b>	<b>123</b>
<b>CHAPITRE VIII CONCLUSION</b>	<b>134</b>

## *- 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 dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.*

*Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.*

BON A IMPRIMER N° 50

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RÉSUMÉ

Le point de départ de cette étude est le cas d'un patient chaudronnier ayant été pendant toute sa carrière professionnelle exposé au nickel et à ses composés ainsi qu'à d'autres toxiques cancérogènes, et qui a présenté un carcinome neuro-endocrine de l'ethmoïde.

La reconnaissance en maladie professionnelle de cette pathologie fait référence au tableau 37 ter du régime général mais ne concerne que le grillage des mattes de nickel. Le but de ce travail est de recenser au travers une revue de la littérature, les données toxicologiques et épidémiologiques concernant les cancers des fosses nasales et des sinus, et l'exposition au nickel. Ceci nous permettra de discuter le rôle du nickel et de ses composés dans l'apparition de cancers de l'ethmoïde hors exposition au grillage des mattes de nickel. Car si une réparation survenait pour notre patient, celle-ci ferait appel à la nouvelle procédure de reconnaissance du caractère professionnel de la maladie puisque la condition relative à la liste limitative des travaux n'est pas remplie.

MOTS-CLES : NICKEL ; CARCINOME NEURO-ENDOCRINE ; ETHMOÏDE