

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1998

THESE N°

155/1



EXPOSITION PROFESSIONNELLE CHRONIQUE
AU CADMIUM ET CARCINOMES
EPIDERMOÏDES :
REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE A PARTIR D'UN
CAS CLINIQUE



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 29 octobre 1998

par

Françoise GUIHAL épouse DUCROT

Née le 15 avril 1968 à Cherbourg (Manche)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur	DUMONT	- Président
Monsieur le Professeur	BROCHARD	- Juge
Monsieur le Professeur	PIVA	- Juge
Monsieur le Professeur	PUJOL	- Juge
Madame le Docteur	BUONO-MICHEL	- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

*C.S = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul *(C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
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
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique et Informatique Médicale
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIODIAGNOSTIC
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 (C.S)	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 (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE 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
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
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
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BYOPHYSIQUE 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 (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE

TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

3^e CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DUMONT,

Vous nous avez fait l'honneur de
présider cette thèse.

L'étendue de vos connaissances a
suscité notre admiration et travailler
à vos côtés fut un des moments
marquants de nos études.

Soyez assuré de mon profond
respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BROCHARD,

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.
Veuillez croire en l'expression de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur PIVA,

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de ce
jury.

Nous vous prions de croire en notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur PUJOL,

Nous avons apprécié la qualité de votre enseignement au cours
de nos études médicales.

Nous vous remercions d'avoir accepté d'examiner et de juger
ce travail.

A NOTRE JURY DE THESE

Madame le Docteur BUONO-MICHEL,

A toi, Muriel, qui depuis quatre ans accompagne et guide mon
parcours de jeune médecin.
Par la clarté de tes conseils, ta compétence et ta disponibilité,
l'angoisse de ce tracé s'est atténuée.
Sois par ce travail remerciée de l'exemple que tu représentes à
mes yeux.

A Madame le Docteur VACHER,

C'est avec beaucoup de gentillesse et de disponibilité que vous
nous avez aidé à mener à bien ce travail.
Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

Je remercie **Monsieur le Docteur Jean LEMEUR** pour la
richesse de ses conseils, sa sagesse et son affection.

Je remercie **Monsieur Raymond LOISEAU** qui
m'accompagne avec la même bonté depuis mon enfance.
Avec toute ma reconnaissance pour la patience que tu as eue
de me prendre comme élève à tes côtés.
Reçois toute mon affection.

A ma grand-mère,

Pour notre complicité, sa tendresse et son courage.
Avec toute mon affection.

A mes parents,

Qui ont su me transmettre le goût du travail.
Pour leur confiance et leur soutien ... depuis le début !!
Avec toute mon affection.

A mon frère Philippe,

Pour ses conseils de sportif très utiles dans les
moments difficiles.

A Pierre,

Pour son soutien et sa patience déjà mise à rude
épreuve...

A toute ma famille.

A ma belle-famille.

A tous mes amis.

PLAN

INTRODUCTION	p.15
Chapitre 1 : LE CADMIUM	p.16
Chapitre 2 : CANCEROGENESE	p.51
Chapitre 3 : RAPPELS SUR LES TUMEURS DES VOIES EXCRETRICES SUPERIEURES	p.83
Chapitre 4 : RAPPELS SUR LES CANCERS BRONCHIQUES PRIMITIFS NON A PETITES CELLULES	p.97
Chapitre 5 : MALADIE PROFESSIONNELLE	p.117
Chapitre 6 : CAS CLINIQUE	p.126
Chapitre 7 : DISCUSSION	p.134
ANNEXES	p.147
BIBLIOGRAPHIE	p.150
TABLE DES MATIERES	p.168

INTRODUCTION

Parmi les pathologies liées à l'apparition de nouvelles technologies, les effets délétères à long terme comme la cancérogenèse sont un des problèmes de santé qui se développe dans notre monde industriel actuel.

La surveillance des travailleurs exposés est effectuée par les médecins du travail qui sont amenés, en cas de pathologie spécifique, à rechercher l'origine professionnelle ; malheureusement, un certain nombre de travailleurs ne bénéficient pas encore de cette surveillance. Actuellement, la multitude de produits manipulés et le nomadisme professionnel compliquent cette recherche.

Cette thèse a pour origine le cas d'une femme, opératrice dans une entreprise de matériel opto-électronique, exposée pendant une trentaine d'années à un composé du cadmium, manipulé sous forme de poudre. Cette personne est décédée des suites de carcinomes épidermoïdes rénal et bronchique. Auparavant, le Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles a reconnu l'origine professionnelle de la pathologie pulmonaire.

Après des rappels de cancérogenèse, cette étude recense, à partir d'une revue de la littérature, les données toxicologiques concernant les cancers et l'exposition au cadmium.

Enfin, la discussion aborde le rôle vraisemblable du cadmium et de ses composés dans la survenue des cancers chez l'Homme et l'importance de la prévention en milieu professionnel.

Chapitre 1 : LE CADMIUM

1 GENERALITES

Largement dispersé dans la croûte terrestre à l'état de traces, le cadmium (Cd) est un élément naturel dont les composés chimiques sont souvent mélangés aux minerais de zinc, de cuivre et de plomb. L'activité volcanique est la plus grande source naturelle d'émission de cadmium dans l'atmosphère.

En 1817, Strohmeyer découvrit un composé qui colorait en jaune un minerai renfermant du carbonate de zinc. Néanmoins, le cadmium doit son nom à un autre chercheur allemand, Herman. Celui-ci sépara le composé sous une forme métallique et l'appela "Cadmia Fossilis", nom latin de Galmei, le minerai de zinc d'où il avait extrait le cadmium (CECAD, 1997).

Les propriétés physico-chimiques du cadmium expliquent le développement de sa technologie (Pujol., 1982). La production industrielle du cadmium a débuté en 1842 et s'est considérablement amplifiée depuis la Seconde Guerre mondiale. Les principaux composés du cadmium utilisés dans l'industrie sont l'oxyde, le sulfure, le chlorure, le nitrate et le sulfate. La consommation a changé de caractère ces dernières années, avec un recul sensible de la galvanoplastie et une utilisation accrue dans la fabrication de batteries et de composants électroniques spéciaux.

Alors que la toxicité aiguë du cadmium pour l'homme fut reconnue dès 1858, l'intoxication chronique ne fut découverte qu'un siècle plus tard à la suite d'observations faites en France et en Suède sur des ouvriers fabriquant des accumulateurs nickel-cadmium. Ces études révélèrent des

troubles importants des fonctions rénale et pulmonaire, ainsi que du système osseux. Il est actuellement bien établi que le rein est le premier organe affecté lors d'une exposition modérée au cadmium tant dans l'environnement que dans l'industrie. Concernant l'apparition d'un cancer du poumon, la présence de facteurs de confusion rend difficile l'interprétation des observations effectuées sur des travailleurs exposés au cadmium.

2 EXPOSITION

2.1 Les sources d'exposition

2.1.1 L'historique

L'exploitation industrielle du cadmium ne s'est faite que très progressivement. A la fin du siècle dernier, la production mondiale annuelle de cadmium n'était encore que de 14 tonnes. Au cours de la Première Guerre mondiale, lors de la préparation de zinc très pur par voie électrolytique pour des usages militaires, des quantités importantes de sous-produits renfermant de fortes concentrations de cadmium se trouvèrent disponibles et purent être exploitées. De nos jours, le cadmium est de plus en plus utilisé dans la fabrication de batteries et de composés électroniques.

2.1.2 Les modes d'obtention

Le cadmium utilisé industriellement est obtenu à partir :

- de l'extraction directe du métal à partir de la greenockite, sulfure à 77,8 % de cadmium, et de l'otavite, carbonate à 61,5 % de cadmium. Ces deux minéraux étant difficilement exploitables, ne semblent présenter aucun intérêt économique industriel.

- de la métallurgie de première fusion du zinc. Les principaux gisements de minerai de zinc, d'où provient le cadmium primaire, se situent au Japon, aux U.S.A., au Canada, en Belgique, en Allemagne, en Australie et au Mexique.
- du recyclage d'objets renfermant du cadmium ; on parle alors de cadmium secondaire. Cette voie est exploitable si la concentration de métal dans les objets est suffisante.

2.2 L'exposition humaine

Les activités humaines entraînent la libération de cadmium dans l'air, le sol et l'eau. D'une façon générale, les principales sources de contamination sont dues à la production et à l'utilisation de cadmium ainsi qu'au rejet de déchets contenant ce métal.

2.2.1 La pollution de l'air

La production, la transformation, mais aussi la destruction par incinération d'objets renfermant du cadmium, sont susceptibles de provoquer l'émission de fumées et de poussières, sources de pollution de l'air. Parmi elles, se trouvent : la combustion des produits pétroliers, l'incinération des ordures ménagères, la sidérurgie, le raffinage du zinc et la combustion de charbon.

Il existe aussi des sources naturelles, notamment l'activité volcanique.

2.2.2 L'accumulation dans la chaîne alimentaire

D'après l'Inventaire national de la qualité alimentaire, publié par le ministère français de l'Environnement en 1982, la quantité moyenne de cadmium ingéré est de 12 mg par personne et par an. Cette évaluation correspond à celle effectuée par l'Agence de Protection de l'Environnement, ou "Environmental Protection Agency", aux U.S.A. Les

aliments contenant le plus de cadmium sont les abats (foie, reins), les crabes, les mollusques, les végétaux à feuillage vert (salades, choux, épinards) et, dans une moindre mesure, certaines céréales (blé, riz). La concentration des aliments en cette substance permet d'apprécier l'importance de la pollution atmosphérique locale. La valeur de cette concentration est en général inférieure à 1 ppm, mais autour des usines produisant du cadmium, elle peut atteindre 100 ppm.

La concentration de cadmium dans un sol est en moyenne de 0,5 mg/kg de terre cultivée. Elle dépend des apports involontaires, comme les retombées de poussières, ou semi-volontaires comme les engrais et les boues provenant d'eaux usées. Elle dépend aussi de l'absorption du métal, proportionnelle à l'acidité du sol, par les plantes.

2.2.3 La population exposée d'une façon générale

La principale voie d'exposition au cadmium des non fumeurs est la voie alimentaire (Travis et al., 1982). L'alimentation normale représente un apport d'environ 20 µg/jour et la teneur dans l'eau de boisson doit être inférieure à 5 µg/l. Dans certaines zones spécifiquement polluées telles qu'on les observe au Japon, l'exposition peut atteindre des niveaux de l'ordre de 150 à 600 µg/jour (Stengel, 1996). Les autres voies sont peu importantes.

Pour les fumeurs, le tabagisme est une source d'exposition supplémentaire aussi importante que l'alimentation. En effet, le contenu d'une cigarette est de 1 à 2 µg de cadmium dont environ 10 % peuvent être absorbés par inhalation.

2.2.4 Les travailleurs exposés au cadmium

Chez les travailleurs exposés, la principale voie de pénétration est la voie pulmonaire, après inhalation d'air contaminé sur le lieu de travail. Le

tabagisme et la consommation d'aliments contaminés ajoutent encore à la charge de cadmium de l'organisme.

Dans l'industrie, les principales causes d'intoxication sont l'exposition excessive aux poussières et aux fumées de cadmium (ou de ses composés) au cours des activités suivantes : production du cadmium et de ses sels, cadmiage électrolytique, production de pigments et de stabilisants, soudure ou découpage d'acier cadmié ou d'alliages au cadmium, décapage de peintures, fabrication d'accumulateurs au cadmium.

Outre le personnel exploitant, le personnel d'entretien est susceptible d'être également exposé lors d'intervention dans les installations de production en cas d'incident ou lors de la maintenance de ces installations.

3 CADMIUM ET INDUSTRIE

3.1 Les procédés industriels

3.1.1 La métallurgie du zinc

Le minerai de zinc : la blende, est un sulfure de zinc associé à d'autres composés, métalliques ou non, qu'il faudra également extraire, soit pour :

- les valoriser : c'est le cas du plomb, de l'argent, du cuivre, de l'étain, de l'antimoine et du cadmium ;
- s'en débarrasser : c'est le cas du fer, de la chaux et de la silice.

Il existe deux principaux procédés industriels sur le marché : l'électrométallurgie qui utilise l'électrolyse pour la production finale de zinc et la pyrométallurgie qui exploite une technique semblable à celle du haut fourneau, suivie d'une distillation pour séparer les métaux.

La première étape de ces deux procédés consiste à éliminer le soufre par une opération d'oxydation appelée "grillage" au cours de laquelle le soufre se retrouvera sous forme de gaz sulfureux utilisé pour la production d'acide sulfurique. Puis, dans le procédé électrométallurgique classique, le produit grillé subit différentes attaques par l'acide sulfurique qui aboutissent à la mise en solution du zinc sous forme de sulfate. Cette solution, après élimination des autres composés pour valorisation ou simplement pour purification, sera électrolysée en vue d'obtenir du zinc métal très pur et du cadmium. Par contre, dans le procédé pyrométallurgique, les produits grillés sont des oxydes métalliques qui sont traités par le coke dans une phase, dite de réduction, dans un haut fourneau, phase au cours de laquelle on obtient du zinc liquide. Le zinc métal pur est obtenu dans une dernière étape de distillation au cours de laquelle le cadmium restant est également récupéré sous forme métallique.

3.1.2 Le recyclage

Les principales sources du recyclage sont : les accumulateurs Ni-Cd usagés, les différents alliages Cu-Cd ouvragés ainsi que les poussières d'aciéries.

En France, des entreprises ont mis au point un procédé de récupération de cadmium à partir notamment des accumulateurs nickel-cadmium. Ce procédé consiste, après un démontage manuel de l'accumulateur permettant la séparation des plaques négatives renfermant le cadmium des plaques positives en nickel, à éliminer par pyrolyse les matières organiques à une température suffisamment basse pour que le cadmium ne distille pas. Une distillation ultérieure en atmosphère contrôlée permet de récupérer l'essentiel du cadmium. Les résidus peuvent être envoyés directement en aciérie pour réutilisation ou transformés en alliage ferro-nickel destiné à la métallurgie des aciers

inoxydables. Le cadmium ainsi récupéré, ayant les mêmes caractéristiques que le cadmium primaire, est fondu et coulé en plaques, boules ou baguettes, en vue de sa commercialisation.

3.2 Les utilisations actuelles

Le cadmiage et les accumulateurs sont les seules applications industrielles du cadmium pur. Dans le premier cas, le cadmium élémentaire est utilisé pour sa très grande résistance à la corrosion dans le traitement de surface des métaux. Le cadmiage est alors réalisé le plus souvent par électrolyse sinon par trempage ou pulvérisation. Dans le second cas, le cadmium est employé dans la fabrication de l'électrode négative des accumulateurs nickel-cadmium, ou argent-cadmium, appareils très performants.

Le cadmium est aussi présent en faibles proportions dans les alliages métalliques. Grâce au bas point de fusion du cadmium, ces derniers ont eux-mêmes un point de fusion peu élevé et sont utilisés dans la réalisation de fusibles électriques, bouchons de sécurité, extincteurs automatiques et soudures. D'autres alliages sont utilisés dans la fabrication de câbles électriques du fait de la haute conductibilité du cadmium.

Les composés minéraux de cadmium : oxyde, chlorure, cyanure, sulfure, nitrate, séléniure ..., sont utilisés comme :

- source de cadmium pour le cadmiage électrolytique (oxyde, chlorure, cyanure) ;
- matières premières pour la préparation d'autres composés du cadmium, notamment des sels d'acides organiques utilisés comme stabilisants pour plastiques (oxyde, chlorure, nitrate) ;
- pigments pour peinture, plastiques, encres, émaux. Les sulfures de cadmium présentent des colorations jaune, orange et rouge, intenses.

Contrairement aux colorants, les pigments sont insolubles dans les milieux qu'ils doivent colorer, n'ont aucun effet sur les propriétés mécaniques et plastiques et sont stables jusqu'à 500°C ;

- constituants de nombreux matériels électriques comme les batteries alcalines, les cellules photo-électriques, les redresseurs, les contacteurs et les semi-conducteurs (oxyde, sulfate, sulfure, séléniure);

- substances luminescentes pour télévision (sulfure).

A côté de ces principaux domaines d'utilisation, le cadmium et ses composés sont également employés, en faibles quantités, dans diverses applications de haut niveau technologique. Ainsi, en 1990, des panneaux au cadmium-tellure ont eu un développement très prometteur, en concurrence avec le silicium, pour les installations de captage de l'énergie solaire. Dans les réacteurs nucléaires, le cadmium est utilisé, sous forme de barres, comme modérateur de neutrons.

3.3 Les caractéristiques physico-chimiques du cadmium et de ses composés minéraux

Les caractéristiques physico-chimiques du cadmium et de ses composés minéraux sont résumées dans le tableau suivant (INRS, 1992) :

	Cadmium	Oxyde	Chlorure	Nitrate	Sulfate	Sulfure
	Cd	CdO	CdCl ₂	Cd(NO ₃) ₂ , H ₂ O	3CdSO ₄ , 8H ₂ O	CdS
Masse molaire	112.41	128.41	183.32	308.48	769.53	144.47
Point de fusion en °C	321	Infusible	568	59	80	1750
Point d'ébullition à 1 ATM en °C	765	(a) 900-1000 (b) sublimation:1 559	960	132		sublimation: 980 dans N ₂
Densité	8.64	(a) 6.95 (b) 8.15	4.05	2.45	3.09	4.82
Densité de vapeur	3.9	8.65				
Tension de vapeur	0.0028 Pa à 157°C 0.187 kpa à 400°C 2.13 kpa à 500 °C	0.13 kPa à 1000 °C	0.4 kPa à 400 °C 82.4 kPa à 952 °C			
Hydrosolubilité à 20°C (pour 100ml)	insoluble	insoluble	140g	150g	113g	0.13 mg

(a) Poudre amorphe, (b) Cristaux

4 CONSOMMATION DE CADMIUM

(CECAD, 1997)

4.1 Dans le monde occidental

La consommation de cadmium, exprimée en tonnes, est détaillée dans le tableau suivant :

	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
<i>Europe</i>	6280	6660	6250	5720	6264	6305	6512
<i>E.U.</i>	4100	3110	3340	3510	2700	2237	2008
<i>Japon</i>	5110	4820	6370	5200	5940	6615	8363
<i>Autres*</i>	1440	1280	1600	1410	1451	1341	243
Total	16930	15870	17560	15840	16355	16498	17126

* dont Canada et Mexique

La répartition de la consommation de cadmium par produits en 1995, exprimée en tonnes, est détaillée dans le tableau suivant :

Produits	Consommation
<i>accumulateurs</i>	11474
<i>pigments</i>	2398
<i>traitements de surface</i>	1370
<i>stabilisants</i>	1370
<i>alliages</i>	514

L'évolution de la consommation de cadmium par produits, exprimée en pourcentage, est détaillée dans le tableau suivant :

	1980	1995
accumulateurs	30	67
pigments	25	14
traitement de surface	25	8
stabilisants	15	8
alliages	5	3

4.2 En France

La production de cadmium raffiné, exprimée en tonnes, est détaillée dans le tableau suivant :

1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
170	187	271	252	136*	6*	0*

La consommation de cadmium, exprimée en tonnes, est détaillée dans le tableau suivant :

1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
1200	1385	1420	1500	1703	1969	1968

La consommation de cadmium est restée pratiquement identique en 1995, malgré une augmentation de l'emploi du cadmium dans le segment des accumulateurs, mais avec une diminution des autres usages.

La consommation de cadmium par produits en 1995, exprimée en tonnes, est détaillée dans le tableau suivant :

Produits	consommation
<i>accumulateurs</i>	1280
<i>pigments</i>	220
<i>traitement de surface</i>	208
<i>stabilisants</i>	200
<i>alliages</i>	60

En France, comme dans le reste du monde occidental, la part de la consommation pour les accumulateurs devient de plus en plus prépondérante : environ 65 % en 1995 pour environ 30 % en 1980.

5 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET METHODES D'ANALYSES

5.1 Le cadmium métal

Blanc-bleuâtre, très ductile et malléable, le cadmium est un métal mou qui appartient, comme le zinc et le mercure, au groupe IIb de la classification périodique des éléments chimiques (voir annexe, p.149). Il se volatilise facilement bien au-dessous de son point d'ébullition (765 °C). Dans l'air, sa vapeur se transforme rapidement en oxyde de cadmium. Il est insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques usuels. A température ordinaire et à sec, le cadmium n'est pas attaqué par l'oxygène; il s'oxyde lentement en présence d'humidité. Chauffé à des températures élevées, il brûle en émettant des vapeurs jaune rougeâtre d'oxyde de cadmium. Il est facilement attaqué par les acides, même les plus faibles, comme par exemple les acides organiques présents dans les substances alimentaires. Il se dissout lentement dans les acides chlorhydrique et sulfurique dilués, avec dégagement d'hydrogène. Avec l'acide nitrique dilué, il se forme des oxydes d'azote. Sous forme finement divisée, le cadmium peut réagir vivement en présence de divers produits : les oxydants puissants, le soufre, le cérium, le sélénium, le tellure et le sulfate de sodium. Par ailleurs, il catalyse un grand nombre de réactions en chimie organique, en particulier des réactions de polymérisation.

5.2 Les composés minéraux du cadmium

L'oxyde existe sous deux formes aux propriétés très voisines : poudre amorphe incolore ou cristaux rouges ou bruns. Il est presque insoluble dans l'eau, la soude et la potasse, mais soluble dans les acides et l'ammoniaque. Il est également soluble dans l'éthanol et l'acétone.

Le chlorure, le nitrate et le sulfate se présentent sous forme de cristaux incolores. Ils sont très solubles dans l'eau, les acides dilués et l'ammoniaque. Le chlorure et le nitrate sont aussi très solubles dans l'éthanol.

Le sulfure existe sous deux formes cristallines, dont la coloration (de jaune citron à rouge) dépend des conditions de préparation et de la dimension des particules. Il est insoluble dans l'ammoniaque et est un des sulfures les plus insolubles dans l'eau. Il est décomposé par les acides concentrés avec libération de sulfure d'hydrogène.

Le nitrate est un oxydant puissant qui peut réagir violemment avec les substances organiques facilement combustibles et avec les produits réducteurs.

Les composés du cadmium catalysent également de nombreuses réactions chimiques notamment celles de polymérisation.

5.3 Les méthodes d'analyses

Il existe plusieurs méthodes pour le dosage du cadmium dans les échantillons biologiques et en particulier la spectrométrie d'absorption atomique, les méthodes électrochimiques et l'analyse par activation par des neutrons. La plus utilisée est la spectrométrie d'absorption atomique ou "atomic absorption spectrometry" (AAS) dont le procédé est simple et rapide. Cependant, elle nécessite un traitement minutieux de la prise d'essai et une correction pour tenir compte des interférences lorsqu'elle est appliquée à des échantillons de faible teneur en cadmium. Actuellement, lorsque les meilleures conditions sont réunies, il est possible, de mesurer des concentrations de cadmium d'environ 0,1 µg/l dans l'urine et le sang et de 1 à 10 µg/l dans les aliments et les tissus.

6 TOXICOCINETIQUE

6.1 L'absorption

La voie de pénétration la plus importante dans l'organisme est la voie respiratoire. Selon l'espèce chimique en cause, la granulométrie et la solubilité dans les liquides biologiques, le taux d'absorption peut atteindre 50 % de la dose inhalée. La voie digestive par déglutition des particules inhalées, ou par contact avec les mains souillées peut être non négligeable : l'absorption digestive porte sur près de 5 % de la dose ingérée. Par ailleurs, l'absorption gastro-intestinale dépend du régime alimentaire et de l'état nutritionnel. Ainsi, une carence en fer (Flanagan et al., 1978), en protéines ou en calcium (Friberg et al., 1974) favorise l'absorption du cadmium ; cependant les mécanismes n'en sont pas élucidés.

En milieu professionnel, l'inhalation constitue la voie principale d'absorption du cadmium bien que l'ingestion puisse jouer un rôle non négligeable quand les travailleurs ne respectent pas les règles d'hygiène.

6.2 Le transport sanguin

Dans le sang, 70 à 90 % du cadmium sont intra-érythrocytaires, fixés à l'hémoglobine. Le reste est surtout lié à l'albumine et une faible fraction est portée par la métallothionéine (MT). Puis, le cadmium est transporté principalement vers le foie où, à l'intérieur des cellules, il se lie facilement à la métallothionéine grâce à une forte affinité pour elle. Cette protéine de bas poids moléculaire, est composée de quatre sous unités : trois sont capables de lier fortement le cadmium alors que la quatrième se lie faiblement au zinc. La synthèse intracellulaire de la métallothionéine est induite par le cadmium.

Les lymphocytes possèdent aussi la propriété de retenir des quantités de cadmium sous forme de complexe avec la métallothionéine. Cependant, la proportion de cadmium contenue dans ces cellules est négligeable par rapport à celle contenue dans les globules rouges (Garty et al., 1981).

6.3 La distribution tissulaire

Le cadmium est lié aux groupements sulfhydriles de la métallothionéine, formant un complexe qui réduit la toxicité de l'ion Cd^{2+} (Bernard et al., 1992). Ceci explique la persistance du cadmium dans l'organisme. Il s'accumule surtout dans le foie et les reins où se concentrent 70 % de la charge totale en cadmium de l'organisme dont 33 % dans les reins et plus particulièrement dans le cortex. Le cadmium est un toxique très cumulatif : sa demi-vie biologique est très longue, entre 10 et 30 ans (Lauwerys et al., 1993). Il pénètre dans les cellules d'autres parenchymes tels que les poumons, le pancréas, la glande thyroïde, les testicules et les glandes salivaires. La charge totale en cadmium, charge augmentant avec l'âge, de l'organisme d'un adulte non professionnellement exposé au cadmium est de 10 à 50 mg (Lewis et al., 1972). Celle d'un fumeur âgé de 50 à 60 ans est en moyenne le double de celle d'un non fumeur (Bernard et Lauwerys, 1992). Les lésions cellulaires apparaissent lorsque la synthèse intracellulaire de la métallothionéine n'est plus proportionnelle à la quantité de cadmium accumulée.

A faible dose, le placenta semble, d'après des études animales, constituer une barrière au passage du cadmium. A forte dose, le cadmium semble détruire la barrière placentaire et pénétrer dans le fœtus (Friberg, 1971).

6.4 L'excrétion

Le complexe cadmium-métallothionéine (Cd-MT) est lentement libéré dans le sang et repris, après la filtration glomérulaire, par les cellules des tubules proximaux où il s'accumule. Il est éliminé du rein lors de la mort des cellules des tubules proximaux (Hayashi et al., 1994). La concentration urinaire chez des sujets non professionnellement exposés ne dépasse pas 2 à 3 $\mu\text{g/l}$; elle augmente avec l'âge et elle est bien corrélée chez ces sujets avec la concentration rénale. Chez les sujets exposés, le rapport entre exposition et excrétion urinaire est complexe. En effet, à faible exposition, l'excrétion ne serait pas proportionnelle à l'exposition. Dans le cas d'une importante exposition chronique, et en l'absence de lésions rénales, l'excrétion urinaire de cadmium est proportionnelle à la charge corporelle en cadmium.

L'atteinte fonctionnelle tubulaire rénale, considérée comme l'effet critique du cadmium, apparaît lorsque la concentration du cadmium dans le cortex rénal atteint environ 200 ppm (Roels et al., 1979). A ce moment, la capacité de synthèse de la métallothionéine ne suffit plus pour maintenir le cadmium rénal sous forme liée et le cadmium libre peut exercer son effet toxique ; l'excrétion urinaire du cadmium est alors accrue. L'arrêt de l'exposition est suivi d'un relargage à partir des sites tissulaires de stockage, rapide pendant les trois à quatre premiers mois puis ensuite très lent, pendant plusieurs années ou dizaines d'années.

L'élimination digestive est plus faible. Le cadmium excrété par les voies biliaires et éventuellement par le pancréas est en majeure partie réabsorbé par le tube digestif. Dans la bile, le cadmium est lié à des protéines. Accessoirement, il existe une excrétion par la sueur, la salive et les phanères.

6.5 Les indices biologiques d'exposition

Chez une personne vivante, il est difficile de mesurer directement la charge corporelle totale et les concentrations en cadmium dans les tissus. C'est pourquoi, on utilise des indices biologiques dont les principaux sont décrits ci-dessous.

- Le cadmium sanguin (Cd-S) reflète l'exposition et l'absorption récentes, en particulier dans la première étape de l'exposition professionnelle. Dès le début d'une exposition relativement stable, Cd-S augmente pendant une période de 6 mois à 3 ans suivant les conditions de l'exposition, et tend ensuite à se stabiliser à un niveau dépendant de l'exposition présente. A ce stade, la mobilisation du cadmium lié à la métallothionéine contribue d'une façon croissante au Cd-S, qui reflète alors, non seulement l'exposition présente, mais aussi l'exposition cumulée et donc la charge corporelle. Par ailleurs, des épisodes d'exposition excessive peuvent entraîner des pointes de courte durée de Cd-S. Si l'exposition cesse, on assiste dans un premier temps à une baisse de Cd-S assez rapide. Ensuite, cette baisse se stabilise vers un niveau dépendant de la charge corporelle.

Le tableau ci-dessous précise les conditions de prélèvement et les valeurs normales du Cd-S :

Echantillon		
quantité minimale	5 ml	
type de tube	de préférence tube sous vide	
anticoagulant	EDTA	
moment de prélèvement	indifférent	
½ vie	toxique particulièrement cumulatif : demie-vie supérieure à 15 ans	
conservation	4°C, 5 jours	
Analyse		
méthode	absorption atomique avec four graphite	
précision	0.05 µg/100ml coefficient de variation < 10%	
sources d'erreur, interférences	- consommation de tabac - influence de l'âge, de l'alimentation	
valeur de référence (population générale)	< 0.5 µg/100ml	
surveillance biologique (population professionnellement exposée)	ACGH (BEI)	0.5 µg/100ml
	DFG (BAT)	1.5 µg/100ml
	France (IBE)	1 µg/100ml
	Suisse (VBT)	-
	Finlande (BAL)	5 nmol/100ml
	LTI (VBA)	0.5 µg/100ml
conversion mmol/mg	1 mmol = 112,41 mg 1mg = 0.00889 mmol	

- Le cadmium peut aussi être détecté dans les urines (Cd-U) dont la concentration est plus représentative de la charge corporelle que d'une exposition à court terme (Elinder et al., 1994 ; Lauwerys et al., 1993). Tant que les reins fonctionnent normalement, le Cd-U est bien corrélé avec la charge corporelle totale en cadmium ; c'est pourquoi cet indicateur est considéré comme le paramètre principal dans la gestion

du risque cadmium à long terme. Par ailleurs, le cadmium contenu dans le cortex rénal reflète la charge corporelle totale. Ainsi, 10 µg de Cd-U par gramme de créatinine correspondent à la valeur de 200 µg de Cd par gramme de cortex rénal. Enfin, lorsque le système rénal tubulaire est lésé de façon importante et irréversible, le Cd-U tend à augmenter et la teneur en cadmium dans le cortex rénal à diminuer. Le tableau ci-dessous précise les conditions de prélèvement et les valeurs normales du Cd-U :

Echantillon		
quantité minimale	10 ml	
type de flacon	polystyrène cristal ou polyéthylène	
agent conservateur	non	
moment de prélèvement	indifférent	
½ vie	toxique particulièrement cumulatif : demie-vie supérieure à 15 ans	
conservation	4°C, 5 jours	
Analyse		
méthode	absorption atomique avec four graphite	
précision	0.05 µg/l coefficient de variation < 10%	
sources d'erreur, interférences	- risque de contamination de l'échantillon - consommation de tabac - influence de l'âge, de l'alimentation	
valeur de référence (population générale)	< 2 µg/g créatinine (fumeurs > non fumeurs)	
surveillance biologique (population professionnellement exposée)	ACGH (BEI)	5 µg/g créatinine
	DFG (BAT)	15 µg/l
	France (IBE)	10 µg/g créatinine
	Suisse (VBT)	5 µg/g créatinine
	Finlande (BAL)	50 nmol/l
	LTI (VBA)	5 µg/g créatinine
conversion mmol/mg	1 mmol = 112,41 mg 1mg = 0.00889 mmol	

- La détection dans les urines de molécules de bas poids moléculaire comme la β -2-microglobuline (β 2MG-U) et la "Retinol-Binding-Protein" ou protéine transporteuse du rétinol (RBP-U : $N < 300 \mu\text{g/g}$ de créatinine) est utilisée pour indiquer l'existence de lésions rénales précoces (Bernard et Lauwerys, 1990).

- L'albumine urinaire (albumine-U : $N < 15 \mu\text{g/g}$ de créatinine) est une protéine de poids moléculaire élevé ($> 40000 \text{ Da}$) dont l'augmentation peut refléter un dysfonctionnement de la filtration glomérulaire.

La signification médicale d'une augmentation de l'excrétion urinaire des protéines de bas poids moléculaire liée à l'exposition au cadmium dépend essentiellement de l'ampleur du dépassement par rapport à la normale. En 1996, Bernard a proposé le tableau suivant donnant l'interprétation de ces dépassements :

Concentration de β 2MG-U ($\mu\text{g/g}$ de créatinine)	Signification
<300	Valeur normale
300-1000	Tubulopathie naissante
1000-10000	Protéinurie tubulaire irréversible
>10000	Néphropathie déclarée, associée à une dégradation de la filtration glomérulaire

D'autres paramètres moins spécifiques des effets dus au cadmium peuvent être utilisés : créatinine et β 2MG sérique comme indicateurs d'effet glomérulaire, taux de réabsorption tubulaire du calcium et des phosphates comme indicateurs d'effet tubulaire. Par ailleurs, la détermination de la concentration de cadmium dans les cheveux est possible mais n'a pas d'application de routine à cause de la contamination aérienne en cadmium variable d'un individu à l'autre. Enfin, la détermination de la concentration de cadmium dans les fèces est un bon indicateur de l'absorption orale quotidienne.

7 MECANISMES DE L'ACTION TOXIQUE

7.1 Les interactions des ions Cd^{2+} et Zn^{2+}

Des chercheurs ont mis en avant les similitudes des structures électroniques des ions Cd^{2+} et Zn^{2+} pour expliquer leur interaction compétitive au niveau de l'absorption (Couzy et al., 1993). En fait, le cadmium diminue l'absorption du zinc. Cependant, des études animales indiquent que le zinc a une action protectrice contre la toxicité du cadmium (Whanger, 1982). Par exemple, chez l'animal un supplément de zinc et de vitamine C contrecarre certaines actions toxiques du cadmium (Fox et al., 1970). Par ailleurs, les ions Cd^{2+} peuvent déplacer les ions Zn^{2+} de leurs sites de fixation induisant ainsi des modifications conformationnelles et fonctionnelles. Plusieurs dizaines d'enzymes, contenant du zinc, impliquées dans les biosynthèses nucléiques et protéiques ou assurant des fonctions dans la régulation du métabolisme cellulaire constituent des molécules cibles pour le cadmium. Enfin, le cadmium a plus d'affinité pour la métallothionéine que le zinc.

7.2 Les interactions des ions Cd^{2+} et Ca^{2+}

Même si les ions Cd^{2+} et Ca^{2+} présentent globalement des caractéristiques physico-chimiques très différentes, leurs rayons ioniques sont très voisins, respectivement $0,99 \text{ \AA}$ et $0,94 \text{ \AA}$, et le cadmium peut exercer une action mimétique du calcium. Il peut emprunter des systèmes de transport et/ou des canaux calciques membranaires. Il peut aussi se lier à des protéines régulatrices de type calmoduline et occasionner des réponses très diversifiées pouvant aller jusqu'à la mort cellulaire. En fait, le calcium a un effet protecteur contre les effets toxiques du cadmium. Le mécanisme par lequel il agit est inconnu mais des chercheurs supposent que le cadmium interfère avec l'absorption du calcium. Ainsi, des études

animales montrent que le cadmium diminue à la fois l'absorption du calcium et augmente son excrétion urinaire. De la même façon, des études limitées conduites chez des hommes exposés à une pollution au cadmium font état d'une hypercalciurie (Buchet et al., 1990). D'autres chercheurs pensent que le cadmium inhibe le transport intestinal du calcium induit par la vitamine D, abaissant ainsi l'absorption calcique (Ando et al., 1981). Par ailleurs, le cadmium inhibe aussi le dépôt de calcium dans les os chez la souris (Wang et al., 1993). En montrant qu'un inhibiteur de la protéine kinase C inhibe les effets du Cd^{2+} , Long a suggéré, en 1997, que le Cd^{2+} perturbe le métabolisme du Ca^{2+} via un procédé dépendant de la protéine kinase C.

7.3 Les effets néphrotoxiques

L'exposition chronique au cadmium entraîne l'apparition d'une néphropathie irréversible pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale. En 1992, Fowler a décrit les mécanismes provoquant des lésions cellulaires du rein induites par des métaux, notamment le cadmium. Après la filtration glomérulaire, le complexe Cd-MT est réabsorbé de manière quasi-quantitative (>99,97 %) par l'épithélium du tubule proximal et rapidement dégradé dans les lysosomes de ces cellules. Lors de cette protéolyse, des ions Cd^{2+} sont libérés dans le cytosol et peuvent atteindre d'autres territoires subcellulaires comme les mitochondries. Ils déclenchent également dans ces cellules la biosynthèse *de novo* de métallothionéine. Toutefois, lorsque la capacité de liaison de cette protéine est dépassée, il apparaît un trouble fonctionnel, à caractère irréversible, de la réabsorption des protéines de bas poids moléculaire, d'ions comme le Ca^{2+} et de petites molécules comme le glucose et les amino-acides qui sont normalement présents dans le filtrat glomérulaire. Par ailleurs, l'atrophie et la dégénérescence des cellules du tubule proximal sont

compensées par un phénomène de régénérescence ; c'est pourquoi, l'enzymurie (alanine aminopeptidase, N-acétyl- β -glucosaminidase, phosphatase alcaline, γ -glutamyltransférase) provient à la fois d'une cytolyse de ces cellules et d'une synthèse compensatrice.

Chez le rat, l'administration parentérale ou sous-cutanée du complexe Cd-MT provoque dans les premières heures une augmentation de la calciurie et de la protéinurie (Jin et al., 1992). Ce modèle expérimental reproduisant l'atteinte rénale observée chez l'homme lors d'exposition chronique, des auteurs ont estimé la concentration critique du complexe Cd-MT induisant un effet semblable à 10 μ g par gramme de cortex rénal (Chan et al., 1992). En 1989, Suzuki et Cherian ont montré qu'une déplétion en glutathion minore l'accumulation rénale du cadmium chez des rats recevant le complexe Cd-MT, mais majore sensiblement l'effet néphrotoxique aigu de ce dernier.

Les étapes intermédiaires qui conduisent à partir de l'accumulation de cadmium sous forme ionisée dans le cytosol à l'atteinte fonctionnelle irréversible des cellules du tubule proximal demeurent mal connues. Cependant, des auteurs ont démontré que le cadmium peut avoir une action qui mime celle du calcium sur les protéines contrôlant la polymérisation et l'organisation des micro-filaments, et qu'il peut induire la dépolymérisation de la tubuline en se liant à des protéines analogues de la calmoduline entraînant une profonde altération du cytosquelette (Diaz-Barriga et al., 1989 ; Perrino et Chou, 1989).

7.4 Les effets sur le système cardiovasculaire

Chez l'animal, l'administration chronique de cadmium par voie orale induit une augmentation de la pression artérielle (Schroeder et Winton, 1962 ; Kopp et al., 1982 ; Akahori et al., 1994 ; Masaoka et al., 1994). En dépit des très nombreuses études réalisées, les mécanismes de l'effet

hypertenseur du cadmium chez l'animal n'ont toujours pas été élucidés. On peut considérer que l'effet presseur du cadmium résulte d'un effet direct sur les vaisseaux, de l'atteinte fonctionnelle du rein, de l'effet sur la libération de neuromédiateurs ou d'une action sur le système nerveux central (Boscolo et Carmignani, 1986 ; Fingerle et al., 1982). Le cadmium induit chez les rats une baisse de la concentration du peptide atrial antinatriurétique (ANP), puissant relaxant des fibres musculaires lisses, dans l'atrium et dans l'hypothalamus, et l'administration chronique de ce métal (0,01-1 mg/kg) réduit l'affinité des récepteurs membranaires de l'ANP dans le cortex rénal et dans l'aorte (Giridhar et al., 1992). Par contre, l'administration de cadmium à dose sub létale (1 mg/kg) inhibe fortement l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II (Puri, 1992). Indépendamment de l'effet hypertenseur, certains auteurs ont montré que le cadmium et le plomb peuvent induire une athérosclérose de l'aorte chez des pigeons (Revis et al., 1981). D'autres auteurs ont montré que le cadmium peut entraîner une diminution du diamètre interne des artères rénales et une dégénérescence fibrotique des capillaires péri tubulaires (Fowler et al., 1975), un effet vasoconstricteur *in vitro* (Evans et Weingarten, 1990) et enfin une altération des propriétés élastiques des artères en l'absence de modification de la pression artérielle systolique (Terpin et Roach, 1980).

Les études réalisées chez l'Homme ont montré des résultats divergents quand à l'association entre l'accumulation du cadmium et le chiffre tensionnel. Ces divergences s'expliquent par des insuffisances analytiques et par un contrôle défectueux de facteurs de confusion tels que l'âge et la consommation de tabac. Les rares enquêtes réalisées sur des échantillons de taille plus conséquente de la population générale (N>1000), aux Etats-Unis (Whittemore et al., 1991) et en Belgique (Staessen et al., 1991), ne mettent pas en évidence un effet hypertenseur du cadmium.

7.5 Les effets ostéotoxiques

Le mécanisme pathogénique de la maladie "Itaï-Itaï" (voir 8.2.3) n'est pas encore déterminé avec précision. Même si des carences nutritionnelles, notamment en calcium et en vitamine D, et la multiparité sont des facteurs essentiels dans la survenue de la pathologie (Nogawa, 1981), on ignore encore actuellement s'il s'agit d'un trouble secondaire à l'atteinte néphrotoxique ou d'un effet direct sur l'os. Trois hypothèses, partiellement confirmées par des expérimentations sur l'animal et sur des cellules en culture ont été avancées (Nogawa et al., 1987). La première hypothèse implique une inhibition de la formation dans le rein du métabolite dihydroxylé de la vitamine D, le 1,25(OH)₂D₃, et par voie de conséquence une réduction de l'incorporation du calcium dans l'os pouvant entraîner une ostéomalacie. La production de ce métabolite actif de la vitamine D est placée sous la dépendance de l'AMP cyclique, de l'adénylate cyclase, de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et du cytochrome P450, tous facteurs pouvant être altérés par l'exposition au cadmium. La seconde implique que le cadmium contrarie l'absorption intestinale du calcium, réduit sa biodisponibilité et provoque une décalcification caractéristique de l'ostéoporose. Enfin, la troisième met en jeu une perturbation du métabolisme du collagène dans l'os correspondant à l'inhibition de la lysyl-oxydase.

Par ailleurs, certains auteurs ont montré qu'associé à un régime hypocalorique le cadmium provoque chez l'animal des lésions osseuses (Bhattacharyya et al., 1988). D'autres auteurs ont montré que le cadmium du régime alimentaire (25 mg/kg) accroît la résorption osseuse avant l'apparition d'une altération de la fonction rénale et indépendamment de toute modification d'activité des hormones calciotropes induite par une variation significative de la calcémie (Wang et al., 1993). En 1991, Miyahara et al. ont montré, à partir de cultures de tissu osseux, qu'à très

basse concentration (inférieure à 1 μM) le cadmium stimule les ostéoclastes. Enfin, les ions Cd^{2+} entraînent une diminution dose-dépendante de la synthèse du collagène dans des ostéoblastes de rat. L'auteur de cette étude suggère que les ions Cd^{2+} affectent le métabolisme du Ca^{2+} , en augmentant le calcium intracellulaire, et les processus médiés par celui-ci, via une activation de la protéine kinase C (Long, 1997).

7.6 Les effets sur la reproduction et le développement

Chez les rats et les souris l'exposition aiguë au cadmium occasionne, au niveau des testicules, des lésions vasculaires et des oedèmes interstitiels qui entraînent une diminution de la production d'androgènes et l'inhibition de la spermatogenèse.

Les données concernant la reproduction chez l'homme sont très limitées. On n'a pas constaté a posteriori d'infécondité chez des travailleurs exposés (Kazantzis et al., 1963), ni de réduction de la production d'androgènes et de la fertilité (Favino et al., 1968). Par contre, l'apport de cadmium lié à la consommation de tabac augmente la concentration de cadmium dans le liquide séminal sans retentissement apparent sur la fertilité (Saaranen et al., 1989). En 1992, lors d'une étude réalisée sur des travailleurs belges de la métallurgie exposés au cadmium pendant une durée moyenne de 24 ans, Gennart et al. n'ont pas mis en évidence de corrélation entre le taux de natalité d'une part, et l'exposition au métal dans sa durée et son intensité, d'autre part. L'ensemble de ces données laissent penser que le retentissement de l'exposition modérée à long terme au cadmium sur la fertilité de l'homme est faible.

Chez les femelles des rongeurs, l'exposition prénatale et postnatale au cadmium entraîne une altération de la production d'oestrogènes et de la mise en place de la fonction utéro-ovarienne ; à l'âge adulte, la fonction utéro-ovarienne est également affectée de même que l'implantation et le

développement de l'embryon sont perturbés. Par ailleurs, l'exposition au cadmium durant des gestations successives accroît la charge rénale de cadmium chez la souris (Bhattacharyya et al., 1988).

Il est par ailleurs bien établi que chez les mammifères y compris l'Homme, l'exposition maternelle au cadmium entraîne une accumulation placentaire préférentielle de celui-ci par rapport au zinc, impliquant la synthèse de métallothionéine (Waalkes et al., 1982 ; Goyer, 1991). Les mécanismes de rétention "sélective" du cadmium par le placenta ne sont pas connus. Deux études récentes ont démontré que la réduction du poids de naissance n'est pas corrélée positivement à l'accumulation placentaire de cadmium, chez des femmes faiblement exposées (Loiacono et al., 1992; Frery et al., 1993).

7.8 Les effets cancérigènes

Depuis les années 1960, de très nombreuses expérimentations ont montré que le cadmium sous diverses formes chimiques est un cancérigène puissant chez les rongeurs (rat, souris) lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée, intra-musculaire, respiratoire et orale (Waalkes, Coogan et al., 1992). Les organes cibles de l'effet cancérigène du cadmium sont, pour ces espèces, le poumon, les testicules, la prostate et les organes hématopoïétiques. Par exemple, des études suggèrent que des expositions chroniques à faibles doses entraînent des tumeurs du testicule ou de la prostate chez le rat (Waalkes, Rehm et al., 1992).

Des données épidémiologiques récentes concernant le suivi de travailleurs ont permis de conclure que des excès de cancer du poumon n'étaient observés que parmi des groupes de travailleurs ayant été soumis à des expositions extrêmement élevées au cadmium ($>8000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ année ou $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant 40 ans) comparativement à la limite d'exposition actuelle de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Sorahan et al., 1995). Actuellement, dans les pays

où la contamination environnementale par le cadmium est élevée, comme le Japon et la Belgique, aucune relation entre l'incidence des cancers et l'apport alimentaire de cadmium n'a été clairement mise en évidence. Cependant, des données recueillies en petit nombre au Canada et aux Etats-Unis (Utah) suggèrent qu'il pourrait exister une relation positive entre le niveau global de pollution de l'environnement, l'apport alimentaire et la charge corporelle en cadmium, et l'incidence des cancers de la prostate (Bako et al., 1982 ; West et al., 1991). Compte tenu de la multiplicité des facteurs étiologiques de ce type de cancer, ces données demandent à être validées sur des échantillons de population plus importants.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires de la toxicité du cadmium sont développés dans le paragraphe 3 du chapitre 2.

8 TOXICITE

8.1 La toxicité aiguë

8.1.1 Chez l'Homme, par voie orale

L'intoxication aiguë par voie orale ne se rencontre pratiquement plus. Si elle apparaît, elle peut être d'origine alimentaire (aliments ou boissons ayant été en contact avec des métaux cadmiés), mais elle a été également décrite dans l'industrie, notamment dans les fabriques d'accumulateurs, dans les unités de production de sels de cadmium et chez les travailleurs qui prennent un repas après avoir manipulé des bâtons de soudure au cadmium. Elle se présente sous la forme d'une gastroentérite accompagnée de céphalées, myalgies et hypersalivation. L'effet émétisant du cadmium peut réduire la gravité de l'intoxication en permettant le rejet d'une grande partie du toxique ingéré (Flick et al.,

1971). A doses élevées, les pertes digestives sont responsables d'une hypovolémie, de troubles hydroélectrolytiques et de troubles hémodynamiques qui, associés à un effet toxique direct du cadmium sur les tubules rénaux, conduisent à une insuffisance rénale. Une cytolyse hépatique modérée est parfois observée. Aux doses massives, ces symptômes sont suivis soit d'un état de choc dû aux pertes de liquide et de la mort dans les 24 heures, soit d'une insuffisance rénale aiguë. La dose létale par voie orale pour l'homme se situe entre 350 et 1500 mg et la dose sans effet est de 3 mg. En 1971, Wisniewska-Knypl et al. ont rapporté le cas d'une intoxication mortelle secondaire à l'ingestion volontaire de 5 g d'iodure de cadmium. Enfin, en 1971, Hise et Fulkerson ont élaboré à partir des données de la littérature une échelle de gravité de l'intoxication aiguë par le cadmium, détaillée dans le tableau ci-dessous.

Doses uniques	Effets
3 à 90 mg	- seuil émétisant - désordres gastro-intestinaux décrits mais sans issue fatale décrite
15 mg	- vomissements produits expérimentalement
10 à 326 mg	- symptomatologie sévère observée
350 à 500 mg	- dose létale estimée
1580 à 8900 mg	- cas avec issue fatale rapportés

8.1.2 Chez l'Homme, par inhalation

De nombreux cas d'intoxication aiguë ont été rapportés dans l'industrie à la suite de l'inhalation de fumées d'oxyde de cadmium émises lors d'opérations portant du cadmium ou des éléments cadmiés à de hautes températures. Une exposition aiguë, passée inaperçue des travailleurs (pas d'odeur marquée ni d'effet irritant immédiat), à des concentrations modérées de cadmium dans l'air (200-500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) entraîne des symptômes semblables à ceux de la fièvre des fondeurs de zinc qui est une réaction

inflammatoire relativement bénigne associant : hyperthermie, frissons, asthénie, céphalées, nausées. Le pronostic est habituellement favorable avec une récupération complète au bout de quelques jours. Une exposition plus intense à des fumées de cadmium peut provoquer, après une courte phase de latence (24 à 72 heures), une pneumonie chimique sévère dite "pneumopathie cadmique". Le tableau clinique témoigne d'une irritation intense des voies respiratoires (sécheresse du nez et de la gorge, toux, expectoration parfois hémoptoïque, douleurs thoraciques, dyspnée, cyanose) accompagnée de céphalée, d'hyperthermie, de myalgies et parfois de signes digestifs (nausées, vomissements). Une fois constitué, le tableau peut rapidement s'aggraver vers un oedème aigu du poumon lésionnel (état nauséux persistant, dyspnée intense, râles crépitants diffus à l'auscultation, images radiologiques floconneuses) qui peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë, mortel dans 15 à 25 % des cas. En 1996, Fernandez et al. ont rapporté le cas d'un ajusteur décédé, après une pneumopathie chimique, 19 jours après une courte exposition (60 à 75 minutes) à des fumées contenant 10 % de cadmium.

A l'examen anatomo-pathologique des poumons, on découvre des lésions prolifératives des alvéoles qui, dans certains cas, remplissent complètement les espaces alvéolaires, un épaississement et un oedème des septa interalvéolaires.

Les sujets qui survivent à cette intoxication ne gardent habituellement aucune séquelle. En 1982, Townshend a toutefois rapporté le cas d'un soudeur ayant développé une fibrose pulmonaire 17 ans après une pneumonie due au cadmium. Exceptionnellement, les manifestations respiratoires peuvent se compliquer d'atteintes extra-pulmonaires, hépatique (cytolyse), rénale (nécrose corticale aiguë) nerveuse ou myocardique. Il n'y a pas de parallélisme absolu entre l'importance des signes immédiats d'irritation et l'évolution ultérieure et il est possible d'absorber une dose mortelle sans signe avant-coureur d'irritation. Le

traitement est symptomatique ; il n'y a pas de traitement chélateur efficace. La concentration létale des fumées d'oxyde de cadmium pour l'homme est estimée à 5 mg/m^3 pour une exposition de huit heures (ou dix minutes à $150\text{-}300 \text{ mg de Cd/m}^3$, une heure à $40\text{-}50 \text{ mg de Cd/m}^3$). A concentration en cadmium égale, les fumées d'oxyde sont plus nocives que les poussières respirables de métal.

8.1.3 Chez l'animal, par expérimentation

Sur des animaux de laboratoire, le cadmium entraîne des lésions sur les poumons, les reins, le foie, les testicules et l'os. La toxicité d'organe du cadmium dépend de la forme chimique, de la voie d'administration et de la dose. La valeur de la dose létale 50 (DL50) décroît selon les modes d'administration suivants : oral, sous-cutané, intraparentéral et intraveineux (Kotsonis et Klaassen, 1977). Chez les animaux adultes, la susceptibilité dépend de l'espèce. Ainsi, des auteurs ont montré que 50 % des rats F344 meurent 7 jours après une injection sous-cutanée de cadmium de $3,4 \text{ mg/kg}$ (Konishi et al., 1990) alors qu'une néphropathie ou des tumeurs sont observées chez des rats Wistar après le même traitement (Waalkes et al., 1991). D'autres auteurs ont montré qu'à la phase aiguë d'une injection de cadmium, les lésions du foie et des testicules sont plus fréquemment observées chez les adultes contrairement aux lésions du système nerveux central plutôt observées chez les jeunes animaux (White et al., 1990). En 1990, Shimizu et Morita ont montré que des marqueurs classiques, comme l'augmentation des enzymes hépatiques dans le sang, permettent de reconnaître des lésions hépatiques induites par le cadmium. En 1992, Koizumi et Li ont montré que les lésions testiculaires peuvent être détectées par une hémorragie et une diminution des niveaux de glutathion. Enfin, le cadmium affecte aussi le placenta : à forte dose, la nécrose placentaire entraîne la mort fœtale (Levin et al., 1981), de faibles doses provoquent des malformations

embryonnaires (De et al., 1990) et une diminution du poids fœtal (Sorell et Graziano, 1990).

8.2 La toxicité chronique

L'intoxication chronique professionnelle a été décrite essentiellement chez des sujets exposés à des fumées d'oxyde ou à des poussières respirables de cadmium ou de ses composés. Elle exige, pour se constituer, une très longue durée d'exposition au risque et elle ne se manifeste parfois qu'après la fin de celui-ci. Lors d'une intoxication chronique au cadmium, les principaux organes susceptibles d'être atteints sont les reins, organes cibles chez l'homme, les poumons et le tissu osseux.

Les paragraphes qui suivent sont consacrés à l'étude de la toxicité chronique chez l'homme, à l'exception du dernier paragraphe rappelant quelques uns des effets produits sur l'animal.

8.2.1 Les signes d'exposition

Un certain nombre de manifestations classiques constituent davantage des signes d'exposition que des signes d'intoxication proprement dite. Elles doivent inciter à faire rechercher si la concentration en poussière métallique et en sels solubles n'est pas anormalement élevée sur les lieux de travail. La "dent jaune cadmique" est un signe clinique caractéristique d'une imprégnation précoce. Elle correspond à une pigmentation jaune de l'émail, due à un précipité de sulfure de cadmium, qui débute en bague au collet de la dent, notamment les incisives et les canines, et s'étend vers l'extrémité, en laissant toujours libre le bord des dents. Elle est associée à un aspect piqueté, sans atteinte de la gencive (Friberg, 1959). Certains troubles digestifs mineurs comme des brûlures épigastriques, des nausées et des vomissements peuvent survenir. Des signes d'irritation chronique

des voies aériennes supérieures : laryngite, rhinite pouvant aboutir à une atrophie de la muqueuse nasale (parfois accompagnée d'une perforation du septum) et une anosmie, peuvent apparaître.

8.2.2 L'atteinte rénale

Les troubles rénaux précèdent en général les troubles fonctionnels respiratoires (Friberg et al., 1974). L'atteinte rénale est d'un type bien particulier. Il s'agit d'une tubulopathie qui atteint d'abord de façon élective le seul tube proximal. Sa traduction la plus précoce est une protéinurie de type tubulaire, initialement peu abondante (≤ 2 g/24 heures) et constituée de protéines de faible poids moléculaire : $\beta 2$ MG, RBP, "vitamine D binding protein", lysozyme, ribonucléase, α -1-microglobuline. Cette protéinurie spécifique peut échapper aux recherches qualitatives habituelles et doit être dépistée et analysée par électrophorèse et immuno-électrophorèse. D'autres signes d'altération tubulaire peuvent s'associer à cette protéinurie pour réaliser un syndrome de Fanconi : aminoacidurie (surtout thréonine et sérine), enzymurie, glucosurie, hypercalciurie (parfois compliquée de lithiase rénale), hypo-uricémie et hyperphosphaturie.

Dès 1963, Berlin et Ullberg ont confirmé la présence de cadmium au niveau du tube proximal. Des études au microscope électronique ont mis en évidence des altérations des cellules du tube proximal consistant principalement en un gonflement des mitochondries, une augmentation du nombre des lysosomes, des foyers de prolifération du réticulum endoplasmique lisse et l'apparition d'inclusions intranucléaires comme dans l'intoxication au plomb (Nishizumi, 1972).

A un stade plus avancé, le désordre fonctionnel peut déborder sur le tubule distal, avec des troubles de l'acidification ou de la concentration des urines ; une insuffisance rénale progressive peut s'installer. Il n'existe généralement pas d'hématurie, de leucocyturie, ni d'atteinte glomérulaire. Il est à présent bien établi que la néphropathie cadmique est irréversible

et conduit à une dégradation accélérée de la fonction rénale avec l'âge. Les seuils critiques d'imprégnation par le cadmium, associés à son apparition, sont actuellement bien définis. Les premières manifestations infracliniques de toxicité tubulaire ainsi que la microprotéinurie de haut poids moléculaire peuvent survenir avec une probabilité de 10 % lorsque la concentration du cadmium dans le cortex rénal dépasse 140 ppm ou lorsque l'excrétion urinaire du métal devient supérieure à 4 µg/g de créatinine. A ce moment, la capacité de synthèse de la métallothionéine ne suffit plus pour maintenir le cadmium rénal sous forme liée et le cadmium non fixé à la métallothionéine peut exercer son action toxique. Le développement de la protéinurie tubulaire classique nécessite une charge corporelle en cadmium un peu plus élevée : 180 ppm dans le rein et 10 µg/g créatinine dans l'urine (Bernard et Lauwerys, 1992). Ces seuils s'appliquent à la population active masculine. Les données recueillies en Belgique suggèrent qu'ils pourraient être 2 à 5 fois plus bas pour la population générale exposée au cadmium via l'alimentation (Buchet et al., 1990).

Dans l'ensemble, les lésions rénales ne sont que très lentement progressives. Une insuffisance rénale sévère peut cependant survenir après plusieurs années d'exposition. Il est aussi possible que le cadmium potentialise l'action d'autres néphrotoxiques.

8.2.3 L'atteinte osseuse

L'atteinte osseuse est très rare en milieu professionnel. Elle est l'apanage d'expositions massives. Les lésions osseuses ont été décrites initialement chez les travailleurs d'une usine d'accumulateurs (Nicaud et al., 1941), puis chez les patients atteints de la maladie "Itaï-Itaï" (Hagino et Yoshioka, 1961) qui associe une tubulopathie proximale et une ostéomalacie sévère. Elles se caractérisent, dans les intoxications avancées, par de l'ostéomalacie qui peut rester latente ou s'exprimer par

des douleurs diffuses, notamment au niveau de la ceinture pelvienne, des fractures spontanées, en particulier au niveau des côtes et des lithiases rénales. Les examens radiographiques mettent en évidence une déminéralisation diffuse du squelette et surtout des stries de Looser-Milkman : fissures osseuses multiples et symétriques, perpendiculaires à la corticale de l'os, bordées par un liseré opaque, avec leurs localisations habituelles au niveau du bassin, du col du fémur ou des omoplates.

D'abord mise sur le compte de facteurs carenciels, l'affection osseuse de la maladie "Itaï-Itaï", observée chez des femmes japonaises au début du siècle, a pu être formellement attribuée à une intoxication alimentaire chronique accidentelle par le cadmium : pollution de l'eau d'irrigation des cultures proches de la rivière Zinzu dans la préfecture de Toyama par les déchets en provenance d'une mine de zinc située en amont (Bernard et Lauwerys, 1992).

8.2.4 L'atteinte de l'arbre respiratoire

L'inhalation prolongée de vapeurs et de fumées concentrées peut provoquer : une rhinite atrophique, une anosmie, une bronchite chimique obstructive, un emphysème clinique et radiologique de type centrolobulaire éventuellement favorisé par l'usage des cigarettes, elles-mêmes souvent riches en cadmium, et l'apparition d'un trouble ventilatoire obstructif objectivé par les explorations fonctionnelles.

Le rôle exact du cadmium dans ces affections est difficile à préciser car les habitudes tabagiques n'ont pas toujours été prises en considération. Avec l'abaissement considérable des niveaux d'exposition dans l'industrie au cours des dernières années, les risques pour la fonction respiratoire ont pratiquement disparu dans ce domaine d'exposition.

8.2.5 Les autres effets

D'autres effets chroniques ont été mentionnés comme une légère anémie, des signes de souffrance hépatique, des troubles neurologiques, une légère insuffisance thyroïdienne et des réactions de phototoxicité lors de l'utilisation du sulfure de cadmium dans les tatouages (Bernard et Lauwerys, 1986).

8.2.6 L'effets chez l'animal

L'administration chronique de cadmium par des injections répétées ou par l'intermédiaire d'une alimentation ou d'une eau contaminée entraîne des lésions au niveaux de nombreux organes, notamment le rein et le foie (Katsuta et al., 1993). Par exemple, en 1993, Bhattacharyya et al. ont montré que le cadmium entraîne des anomalies osseuses. D'autres ont montré que l'inhalation de cadmium diminue les enzymes mitochondriales chez le rat (Prasada-Rao et Gardner, 1986). Enfin, une augmentation de la prolifération cellulaire a été décrite dans des poumons de souris après inhalation ou injection de cadmium (Martin et Witschi, 1985).

Chapitre 2 : CANCEROGENESE

1 RAPPELS DE BIOLOGIE MOLECULAIRE DE LA CELLULE

(Darnell et al., 1993)

1.1 Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire consiste en une série d'engagements successifs de la cellule concernée entraînant les événements suivants : accroissement du volume cellulaire, réplication du génome, répartition d'un jeu de molécules d'ADN à chacun des futurs noyaux, puis étranglement de la cellule en deux cellules-filles. Il se divise en quatre périodes :

- G1 est l'espace séparant la division cellulaire précédente du début de la synthèse d'ADN ;
- S est la période de synthèse d'ADN ;
- G2 est l'espace séparant la réplication de l'ADN de la division nucléaire ;
- M est la durée de la mitose c'est-à-dire le temps mis par les chromosomes pour se répartir entre les cellules filles. La partition cellulaire suit en général la division du noyau, mais elle est parfois différée.

Certains biologistes considèrent que les cellules quiescentes sont arrêtées à un stade G0, distinct du stade G1.

Chaque type cellulaire se distingue par la durée de son cycle cellulaire et de ses différentes phases.

1.2 La cellule cancéreuse

La cellule cancéreuse est le support essentiel, mais non unique, du processus cancéreux. Elle présente des perturbations touchant la régulation homéostatique ou la différenciation cellulaire.

L'examen histologique permet de distinguer les cellules tumorales des cellules normales. Les cellules cancéreuses possèdent les caractères des cellules en prolifération rapide : rapport noyau/cytoplasme élevé, nucléoles bien marqués, grande proportion de cellules en mitoses et peu de structures spécialisées. Par ailleurs, la découverte de cellules envahissant un tissu en lui-même normal est le critère de malignité le plus fiable. Les cellules malignes conservent suffisamment de traits du type cellulaire dont elles dérivent pour qu'on puisse les grouper selon leur parenté avec les tissus normaux. Une tumeur maligne est appelée carcinome si elle dérive de l'un des deux feuilletts embryonnaires suivants : l'endoderme ou l'ectoderme, et sarcome si elle dérive du mésoderme.

Les tumeurs malignes se distinguent des tumeurs bénignes par leur caractère envahissant et leur faculté de se disperser dans l'organisme : on dit que les cellules malignes ont un pouvoir métastatique. Cette propriété est dû au fait que les cellules tumorales peuvent proliférer dans des sites inhabituels, parmi des cellules avec lesquelles elles n'entrent normalement pas en contact. Une autre propriété, mal comprise, est leur habileté à échapper au système immunitaire.

1.3 Les expressions de la transformation maligne : exemple des cellules en culture

La transformation maligne s'exprime par de nombreuses modifications des cellules en culture. L'état transformé peut s'accompagner de modifications diverses comme :

- des modifications de l'allure proliférative et du comportement cellulaire. Les perturbations peuvent correspondre à une exigence

moins en facteur de croissance, une perte de la faculté d'entrer en quiescence, une indépendance du type d'ancrage, des modifications de la morphologie et des habitudes de croissance ainsi qu'une perte de l'inhibition de migration par contact ;

- des modifications de la surface cellulaire correspondant à une mobilité des protéines de surface, une agglutination plus facile par les lectines, une accélération de l'entrée de glucose, la réduction ou l'absence de fibronectine superficielle ;

- des pertes de microfilaments d'actine augmentant la mobilité des protéines de la surface cellulaire ;

- une libération de facteurs de croissance transformants comme le TGF, capables de stimuler la multiplication des cellules normales ;

- une sécrétion de protéinase appelée activateur de plasminogène contribuant à maintenir l'état transformé de certaines lignées cellulaires ;

- éventuellement, des modifications de la transcription de certains gènes ;

- une immortalisation de souches cellulaires correspondant à l'induction d'un potentiel de prolifération illimitée.

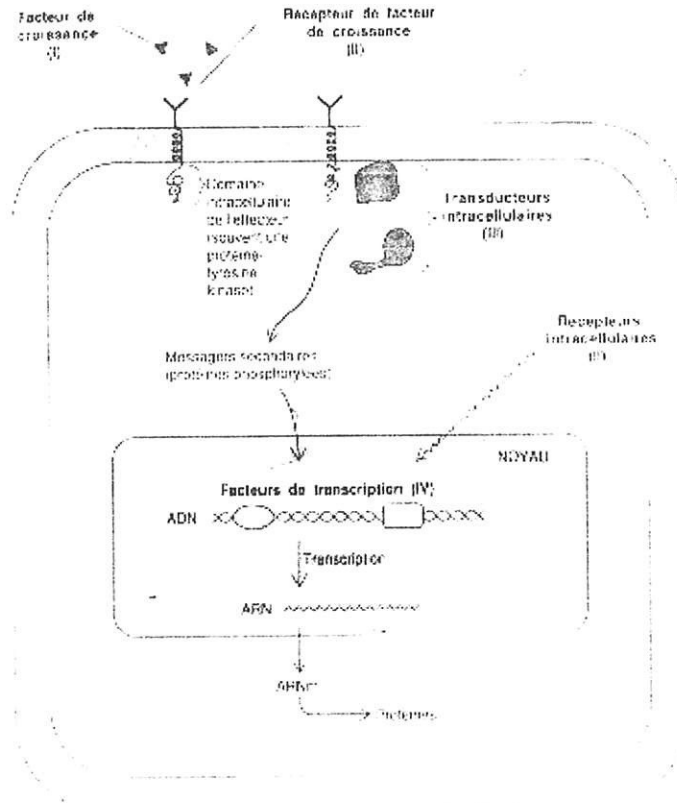
1.4 Le contrôle de la prolifération cellulaire

Le contrôle de la prolifération cellulaire fait appel à quatre types de protéines dont les gènes peuvent se transformer en oncogènes. Ces protéines sont des facteurs de croissance, des récepteurs de ces facteurs, des transducteurs intracellulaires de signaux ou encore des facteurs nucléaires de transcription. Les facteurs de croissance n'ont pas de rôle métabolique et représentent un des moyens de communication intercellulaire : ils sont de purs messagers. Ces facteurs induisent plusieurs types de réponse dans les cellules comme la mobilisation des

réserves énergétiques, la différenciation et surtout, l'entrée dans le cycle cellulaire. Les récepteurs, portés par une cellule réceptrice, sont sensibles au messenger. La cellule perçoit la liaison du facteur de croissance à son récepteur et lorsque les conditions métaboliques sont favorables, elle répond, dans l'exemple du cycle cellulaire, par une détermination à poursuivre G1 et à parcourir les périodes S, G2 et M pour engendrer des cellules semblables à elle-même. Cette suite d'événements est enclenchée par des interactions entre le ligand, ici le facteur de croissance, et son récepteur situé à la surface ou à l'intérieur de la cellule. La cellule perçoit le signal, puis émet des transducteurs intracellulaires appelés messagers secondaires, l'ion Ca^{2+} par exemple, qui modifient la transcription : de nouveaux gènes s'expriment ou bien le niveau d'expression de gènes déjà actifs se modifie. Certains messagers agissent directement sur les protéines existantes.

La réponse transcriptionnelle adapte la composition protéique de la cellule de façon à produire des protéines indispensables à la prolifération cellulaire. La transcription est ajustée au niveau de deux types de séquences d'ADN : des promoteurs, placés contre le site d'initiation de la transcription, et des amplificateurs, plus éloignés et capables d'agir à distance. Ces éléments exercent leur contrôle par l'intermédiaire de protéines de liaison appelés facteurs nucléaires de transcription, capables de reconnaître spécifiquement de courts motifs polynucléotidiques au sein de ces deux types de séquences d'ADN. Une fois fixés, ces facteurs augmentent ou abaissent la fréquence d'initiation des transcrits par l'ARN polymérase II.

Le schéma ci-dessous met en évidence les quatre types de protéines dont les gènes peuvent se transformer en oncogènes (Darnell, 1993).



1.5 Les proto-oncogènes et les oncogènes

Les proto-oncogènes, désignés du terme générique c-onc, sont des gènes cellulaires normaux, présents dans toute cellule animale. Ils sont indispensables au bon fonctionnement des cellules et interviennent à chacune des étapes de la prolifération et de la différenciation cellulaire.

La modification structurale ou la perturbation de l'expression de ces gènes conduit à leur activation constitutive et peut leur conférer la capacité d'entraîner la transformation cellulaire. Ces gènes de transformation maligne, appelés oncogènes et désignés par trois lettres italiques, entrent en coopération pour entraîner la transformation cellulaire, certains ayant pouvoir d'immortalisation comme *myc*, d'autres d'acquisition du phénotype tumoral comme *ras*. Ces gènes sont dits dominants au niveau cellulaire car leur pouvoir transformant repose sur la modification d'un seul de leurs allèles. Leur activation secondaire par des

agents transformants comme les virus, les substances chimiques ou les radiations peut se faire par mutation, amplification ou réarrangement dans le génome, donnant lieu à une protéine qualitativement ou quantitativement anormale, accélérant la croissance cellulaire. Par exemple, le gène *myc* joue un rôle nécessaire dans la prolifération cellulaire induite par les facteurs de croissance. L'induction de l'expression de *myc* est suffisante pour l'entrée et le maintien en cycle des cellules quiescentes. Le gène *myc* est aussi impliqué dans la différenciation cellulaire. Une forte expression constitutive de *c-myc* inhibe la différenciation terminale des cellules en prévenant l'entrée dans un stade de différenciation G0/G1. Ainsi, *c-myc* se comporte comme un inducteur de prolifération et un inhibiteur de différenciation. En 1992, Evan et al. ont découvert une nouvelle fonction de *c-myc* : l'apoptose ou mort cellulaire programmée. Dans des cellules prolifératives, l'expression constitutive de *myc* empêche les cellules de quitter le cycle cellulaire et induit la mort de celles-ci.

1.6 Les anti-oncogènes

A l'inverse des oncogènes, il existe des anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs qui exercent à l'état normal une fonction régulatrice négative sur la prolifération. L'équilibre entre les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs contrôle, dans des conditions normales, la croissance cellulaire. L'inactivation fonctionnelle des anti-oncogènes par mutation, délétion ou défaut d'expression conduit à la perte de ce pouvoir antiprolifératif. Au niveau cellulaire, ces gènes sont dits récessifs car deux lésions génétiques, inactivant respectivement chacun des deux allèles d'origine parentale, sont nécessaires pour exercer leurs fonctions. Ils ont été identifiés à l'origine dans les cancers familiaux héréditaires. Par exemple, le gène du rétinoblastome est assigné

à la région chromosomique 13q14, cloné dès 1986 grâce à la constatation d'une perte d'hétérozygotie des patients porteurs de rétinoblastome dans cette région chromosomique. Le gène codant pour la protéine P53 intervient comme système de sécurité intracellulaire permettant soit l'apoptose ou induction de mort programmée, soit la réparation des altérations survenant sur des brins d'ADN (Harris et Hollstein, 1993). Les altérations de ce gène sont les plus fréquentes des lésions génétiques survenant dans les cancers humains (Caron de Fromentel et Soussi, 1992; Hollstein et al., 1991). Alors que la protéine P53 sauvage régule négativement la croissance et la division cellulaire en entraînant le plus souvent un arrêt des cellules en phase G1 (Oren, 1992), la forme mutante de P53 peut coopérer avec un gène *ras* muté pour entraîner un phénotype malin et la prolifération cellulaire. Par conséquent, la perte de la fonction de cette protéine donnerait aux cellules un puissant avantage de croissance, l'échappement à la mort programmée, et faciliterait ainsi l'établissement d'une prolifération néoplasique. Par ailleurs, on a détecté des anticorps anti-p53 dans le sérum de patients ayant des types variés de cancers où le gène p53 était muté : sein (Davidoff et al., 1992), poumon (Guinee et al., 1995), leucémie (Preudhomme et al., 1994), côlon (Labrecque et al. 1993). Dans le cas du cancer du poumon, la prévalence des anticorps anti-p53 est élevée : 30 %, et est corrélée à un très fort taux de mutations p53 dans ce cancer : 60-70 % (Schlichtholz et al., 1994 ; Winter et al., 1992).

2 CANCEROGENESE CHIMIQUE

2.1 L'Histoire

Les premières observations de cancérogenèse chimique sont rapportées par Hill en 1761 ; elles mettent en évidence une forte

incidence du cancer des fosses nasales chez les priseurs de tabac, liée au contact prolongé du tabac avec la muqueuse nasale.

En 1775, un chirurgien et physicien anglais, Sir Percival Pott, établit une relation de cause à effet entre les tumeurs du scrotum de jeunes ramoneurs anglais et le contact prolongé avec la suie déposée dans les plis cutanés inguinaux, favorisé par un manque d'hygiène.

En 1915, Yamagiwa et Ichikawa, en montrant le rôle cancérigène des goudrons de houille sur la peau de souris et les oreilles du lapin, élaborent le premier modèle de cancérogenèse chimique expérimentale, lequel permet de rechercher les composés cancérogènes.

Les propriétés cancérogènes des dérivés polycycliques aromatiques sont l'objet de nombreuses études dont celle de Kennaway, en 1930, qui isole le dibenzo(a,h)anthracène responsable de tumeurs de la peau chez les animaux traités par badigeonnage répétitifs, et celle de Cook, en 1933, qui isole le benzo(a)pyrène à partir du goudron de houille.

En démontrant qu'une application cutanée unique d'un cancérogène, suivie par le badigeonnage répété par un produit irritant peut provoquer des tumeurs de la peau, Berenblum montre expérimentalement en 1947 que l'induction chimique d'un cancer de la peau de souris peut se décomposer en au moins deux étapes. Depuis, ce modèle s'est généralisé à d'autres espèces animales et à la quasi totalité des tissus. Il s'est affiné sur plusieurs points notamment la reconnaissance de nouvelles étapes dans le processus de cancérogenèse et la mise en évidence du rôle de certains agents chimiques.

Vers la fin des années 50, les Miller et le groupe Boyland démontrent le concept d'activation métabolique qui transforme un composé non réactif, ou procancérigène tel l'acétaminofluorène, en composé réactif, ou cancérogène ultime capable de réagir avec les macromolécules cellulaires.

Actuellement, l'ensemble des substances cancérigènes connues comporte plusieurs centaines de molécules appartenant à une douzaine de classes chimiques.

2.2 Les substances chimiques cancérigènes

2.2.1 Définitions

On dit qu'un composé est un cancérigène chimique lorsque l'on peut montrer expérimentalement que ce composé administré à l'homme, ou bien à l'animal, provoque une augmentation significative du nombre et de la fréquence des tumeurs chez cet individu.

On appelle électrophile une particule chimique susceptible d'accepter une paire d'électrons, c'est-à-dire qui renferme au moins un atome dont la couche périphérique est incomplète et peut se compléter par capture d'une ou parfois même de deux paires d'électrons.

On appelle nucléophile une entité chimique susceptible de donner une paire d'électrons, c'est-à-dire dont au moins un atome possède une ou plusieurs paires d'électrons disponibles sur ses couches périphériques. La réaction entre un site nucléophile et une molécule électrophile réalise une liaison covalente.

On appelle adduit la condensation d'un réactif électrophile sur un site nucléophile d'une macromolécule biologique. Le terme adduit est la contraction de ad(dition) et de (pro)duit.

2.2.2 Classification

Les cancérigènes chimiques appartiennent à des classes chimiques disparates et n'ont aucune propriété chimique en commun.

Une classification basée sur le mode d'action permet de distinguer deux types de produits : les produits génotoxiques et les produits non

généotoxiques ou épigénétiques. Les cancérigènes génotoxiques appartiennent à deux catégories : les cancérigènes à action directe et les cancérigènes à action indirecte. Les premiers, comme la β -propiolactone et le dimethylsulfate, sont des électrophiles réactionnels ou molécules réagissant avec les centres à charge négative dense d'autres molécules. Les seconds appelés pro-cancérogènes comme la 2-naphtylamine et le benzo(a)pyrène, deviennent cancérigènes après une activation métabolique pendant laquelle la molécule acquiert un ou plusieurs groupes électrophiles : on parle alors de cancérigène ultime.

Les cancérigènes non génotoxiques n'altèrent pas l'ADN mais favorisent la croissance des tumeurs induites par les cancérigènes génotoxiques.

2.2.3 L'activation métabolique

L'activation métabolique des cancérigènes est catalysée par des enzymes habituellement présents dans l'organisme. Ces enzymes appartiennent au système de détoxification des produits nocifs introduits dans l'organisme. Ce système fait appel à une accentuation de la solubilité dans l'eau : il introduit des groupes hydrophiles dans des composés très liposolubles comme des insecticides ou encore des hydrocarbures polycycliques. Ainsi, l'organisme peut se débarrasser des substances nocives et des substances insolubles dans l'eau.

Le processus de détoxification débute par une série de puissantes réactions d'oxydation, catalysées par une classe de protéine appelées cytochromes P-450. Par exemple, le benzo(a)pyrène est un hydrocarbure aromatique dont les voies métaboliques sont doubles. L'une mène à un époxyde intermédiaire, le 4,5-oxyde, formé par attaque du système du cytochrome P-450 sur la région K de la molécule. A cet endroit, l'époxyde est rapidement hydrolysé en un dihydrodiol peu réactionnel envers l'ADN. L'autre voie passe par l'oxydation de la liaison double 7,8 en un époxyde

7,8 hydraté et ensuite en un 7,8-diol. Ce composé est un substrat du système P-450 : il subit une nouvelle époxydation sur la liaison 9,10. Le 7,8 diol-9,10-époxyde obtenu, très mauvais substrat de l'époxyde hydratase, est libéré dans la cellule où il se comporte comme un électrophile fortement réactionnel.

2.2.4 Le potentiel cancérigène

Le potentiel cancérigène des substances chimiques dépend de leur interaction avec l'ADN. Les électrophiles réagissent avec les groupes nucléophiles électronégatifs de certaines molécules comme des protéines, l'ARN et l'ADN. Selon leur taille et leur structure, les cancérigènes réagissent en des positions particulières des diverses bases de l'ADN dont dépend leur toxicité. De plus, ces modifications peuvent aboutir à une modification définitive du phénotype de la cellule considérée.

Les cancérigènes sont donc mutagènes : cette caractéristique peut être vérifiée à partir de cultures bactériennes. En effet, la plupart des composés cancérigènes chez les animaux de laboratoire sont mutagènes pour les bactéries. De plus leur potentiel mutagène est plus ou moins proportionnel à leur pouvoir cancérigène. Aussi l'effet mutagène sur les bactéries sert il à évaluer le potentiel cancérigène. Le test le plus connu est l'épreuve d'Ames ou Mutatest. Actuellement, un autre test, dit des micronoyaux, permet de dépister une exposition à des substances clastogènes à partir de lymphocytes humains (Arlett et coll, 1989).

Enfin, l'ADN altéré est capable de transformer des cellules en l'absence de réparation du génome.

2.2.5 L'inactivation des réactifs électrophiles

Les réactifs électrophiles sont en majorité inactivés dans l'organisme. Il existe trois mécanisme de protection :

- une désactivation métabolique permettant l'élimination, le plus souvent urinaire, des molécules inactivées ;
- une liaison, sans conséquence, à des sites nucléophiles intracytoplasmiques comme le glutathion ;
- une réparation de l'ADN après la lésion. Elle se fait grâce aux mécanismes de réparation dont est pourvue chaque cellule.

Certains mécanismes comme l'excision-réparation et la réparation post-répllicative sont fidèles dans la restauration de l'information génétique initiale : on dit qu'ils sont conservatifs. Le premier mécanisme, prédominant, se réalise en trois étapes : des endonucléases reconnaissent et se fixent sur les sites anormaux, permettant une excision enzymatique de ces sites réalisée par des exonucléases. Des polymérases effectuent ensuite une synthèse réparatrice par copie du brin intact. Enfin, des ligases interviennent pour assurer la liaison entre les nouveaux fragments et le brin initial. Les personnes atteintes de la maladie autosomique récessive xeroderma pigmentosum ont un défaut dans le système enzymatique de ce mécanisme utile à la réparation des lésions provoquée par le rayonnement ultraviolet. Il en résulte que la moindre exposition de la peau à la lumière solaire est susceptible de provoquer des cancers de la peau. Le deuxième mécanisme entre en jeu lorsque le précédent est insuffisant notamment en cas de rupture bicaténaire. Ce mécanisme dit de réparation post-répllicative reconstitue le fragment manquant par l'intermédiaire d'une polymérase et d'une ligase qui interviennent à partir du site complémentaire du brin apparié.

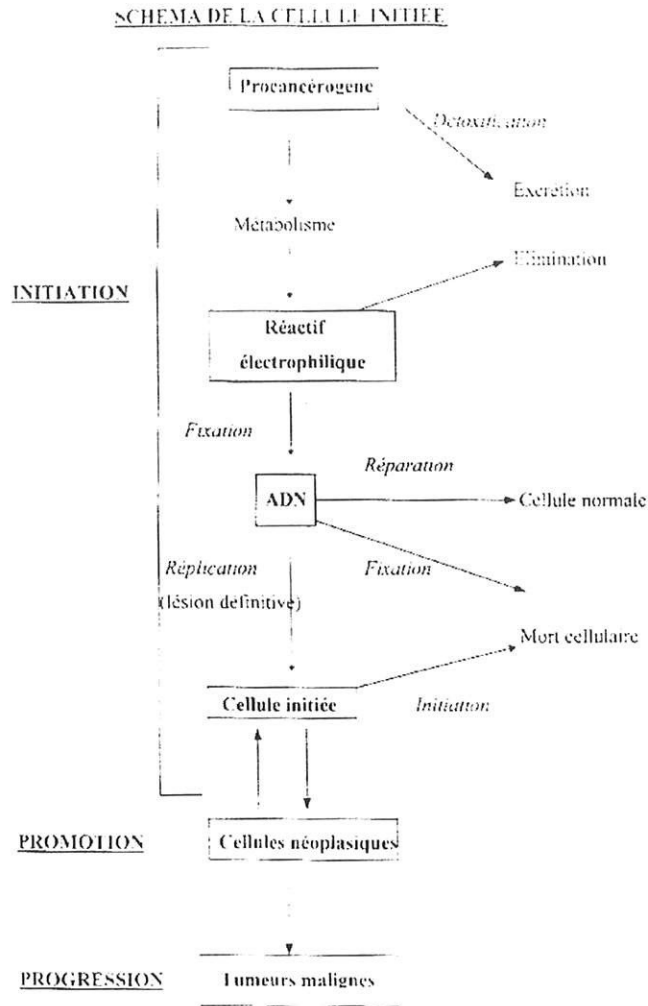
Ce système est limité par l'importance de l'exposition aux agents mutagènes. Dans le cas où le nombre d'anomalies est supérieur à la capacité de réparation des enzymes spécialisées, un troisième mécanisme est activé. Ses enzymes recopient indifféremment les sites normaux et anormaux.

Ainsi, les réparations de l'ADN inefficaces, tardives par rapport à la phase de réplication de l'ADN ou sujettes à l'erreur, engendrent des mutations qui, lorsqu'elles ne sont pas létales, sont transmises aux cellules filles.

2.3 Les processus de la cancérogenèse

2.3.1 La cancérogenèse

La cancérogenèse correspond à l'enchaînement des processus responsables de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse via des mécanismes encore mal connus. C'est un processus multiphasique et multifactoriel qui se déroule schématiquement en trois phases successives : l'initiation, la promotion et la progression.



2.3.2 L'initiation

L'initiation est la première étape de la cancérogenèse. Elle correspond à une modification irréversible du patrimoine génétique au niveau, ou à proximité, d'un proto-oncogène. Les agents transformants sont de natures différentes. Grâce à leur caractère électrophile, de nombreuses substances chimiques sont capables de former des adduits avec les molécules biologiques. Par exemple, les amines aromatiques interagissent avec l'ADN par l'intermédiaire de leurs métabolites N-hydroxylés et les métabolites du benzo(a)pyrène forme une liaison covalente avec la guanine de l'ADN. Les radiations ionisantes, par l'intermédiaire de radicaux libres, ainsi que des métaux, comme le cadmium et ses sels,

provoquent des cassures mono ou bicaténares de l'ADN. Enfin, l'intégration d'un génome viral dans l'ADN de la cellule hôte entraînent aussi des modifications du génome cellulaire.

En fonction de l'efficacité du système de réparation de l'ADN, ces différents mécanismes génotoxiques ont des conséquences variables sur le devenir de la cellule atteinte. La mort cellulaire est l'un des effets des génotoxiques. Elle survient soit d'emblée lorsque les altérations sont trop nombreuses et incompatibles avec une survie cellulaire, soit différée par accumulation d'éléments sublétaux empêchant la division cellulaire. Les lésions géniques non réparées et fixées par deux cycles de réplication cellulaire créent des mutations responsables de déséquilibres dans l'expression des informations génétiques lorsque la survie cellulaire est possible. Si les lésions atteignent des gènes cibles comme les proto-oncogènes, ces derniers sont activés en oncogènes et acquièrent le pouvoir de transformer une cellule normale en cellule maligne. Ce processus d'activation est extrêmement rapide : cependant, la cellule lésée peut rester quiescente pendant des années. A la suite de l'initiation, un temps de latence est observé. Il correspond à la répression ou à la dérèglement génique. Les cellules qui n'expriment pas leurs lésions géniques sont dites initiées. C'est le cas lors d'un contact avec une faible dose de cancérigène : ce dernier laisse sa trace sous forme de mutations silencieuses. Toutefois, un seul contact avec une forte dose de cancérigène peut entraîner un processus de cancérisation.

En résumé, l'initiation débute à la suite d'une mutation induite par un cancérigène ou un métabolite réactif. Du fait de l'existence de mécanismes de réparation, elle n'est fixée qu'après plusieurs divisions cellulaires : elle est alors irréversible et histologiquement non apparente. Seules les mutations non létales, transmissibles aux cellules filles, sont susceptibles d'induire un cancer.

2.3.3 La promotion

Deuxième étape de la cancérogenèse, la promotion est l'expression de la mutation de la cellule initiée. Elle se réalise sous l'action d'un promoteur tumoral qui peut être une substance chimique ou un agent physique. Contrairement aux initiateurs, il n'est pas nécessaire que les promoteurs soient métabolisés pour être actifs. Ils n'ont d'ailleurs aucune tendance à réagir comme électrophiles. Ils doivent respecter une chronologie d'action : un promoteur n'est efficace qu'après traitement des cellules par un initiateur et on doit l'appliquer plusieurs fois en l'espace de quelques semaines ; son action dépend de sa spécificité tissulaire. Par exemple, le représentant le plus connu de la classe des esters de phorbols, l'acétate de tétradécanoylphorbol ou TPA, isolé à partir de l'huile de croton, a une action privilégiée sur la peau contrairement à un autre composé, le phénobarbital, actif au niveau des cellules hépatiques. Enfin, de nombreuses substances cancérogènes sont à la fois des initiateurs et des promoteurs.

La plupart des oncogènes étant issus de gènes contrôlant la prolifération cellulaire, les effets entraînés par les promoteurs tumoraux sont d'ordre biologique et biochimique : stimulation ou simulation des facteurs de croissance cellulaire, modification des récepteurs membranaires, blocage des facteurs de communication intercellulaires, perturbations des mécanismes de transduction ou encore inhibition du processus de différenciation cellulaire. Par exemple, les esters de phorbol peuvent remplacer les diacylglycérols comme co-facteurs de la protéine kinase C et, de concert avec Ca^{2+} et les phospholipides, stimuler puissamment la phosphorylation des substrats protéiques de la protéine kinase C. Leur action serait de faciliter la fixation de Ca^{2+} et leur structure stérique rendrait les esters de phorbol semblables au diacylglycérol dans l'activation de la protéine kinase C.

Macroscopiquement, cette étape se traduit d'abord par une hyperplasie puis par l'apparition de lésions précancéreuses encore réversibles à ce stade. C'est ainsi que tous les polypes du côlon ou toutes les tumeurs cutanées n'évolueront pas en cancer.

En résumé, une exposition répétée à long terme d'un promoteur tumoral entraîne une action spécifique sur un tissu en stimulant de façon sélective la division cellulaire des cellules préalablement initiées. Les mécanismes sont principalement basés sur l'amplification de la croissance. Les cellules acquièrent ainsi la possibilité de se multiplier et de former un véritable clone ou colonie de cellules issues de la même cellule souche. La promotion est donc une étape non fixée, réversible, visible histologiquement et réalisée par des agents non génotoxiques.

2.3.4 La progression

Troisième étape de la cancérogenèse, la progression correspond au développement du clone cellulaire cancéreux vers la constitution d'une masse tumorale et de métastases envahissant l'organisme. Elle se traduit par un état irréversible : la transformation maligne de la tumeur. D'autres modifications apparaissent, écartant de plus en plus les cellules de la normale et leur conférant des avantages évolutifs allant dans le sens d'une plus grande malignité. De nouvelles propriétés permettent le développement de métastases, une tendance plus marquée à envahir les tissus normaux, la sécrétion de diverses substances comme des marqueurs, l'aptitude à résister à une influence thérapeutique. Inversement, disparaissent des propriétés normales comme la présence de récepteurs hormonaux, la sécrétion de substances caractéristiques des cellules d'origine ou la capacité de réparer les lésions cellulaires induites par le traitement.

Toutes ces altérations convergent pour constituer une prolifération de plus en plus maligne, se généralisant, évoluant rapidement et résistant aux traitements.

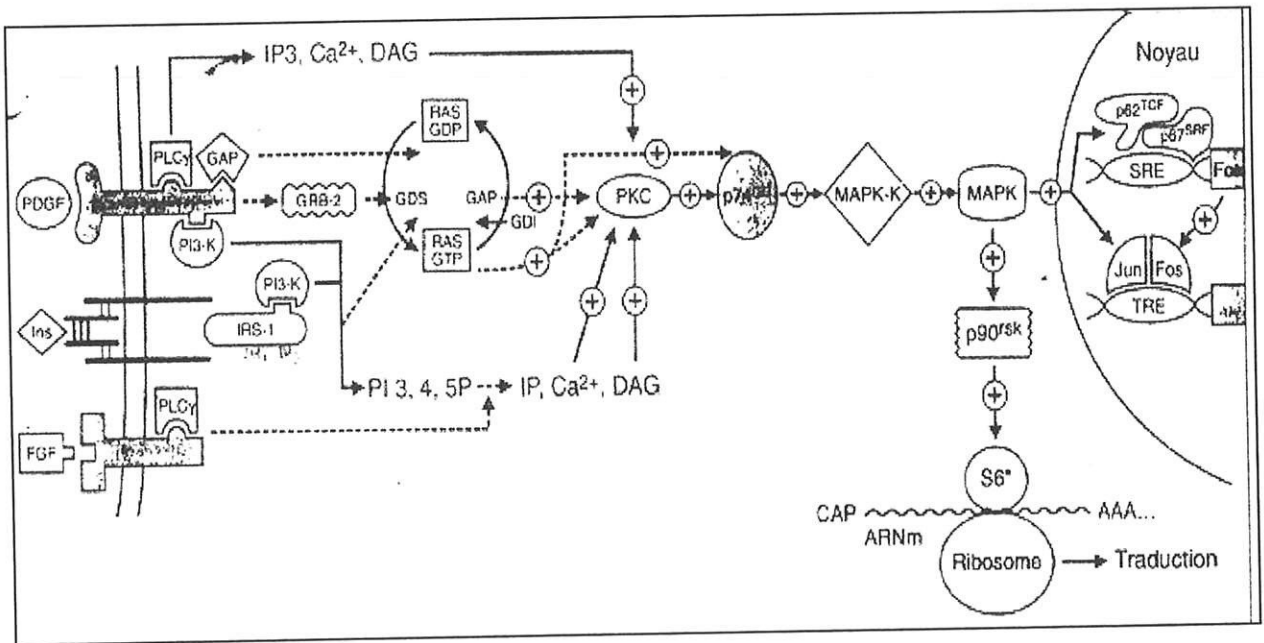
2.4 Les actions des protéines oncogènes

La plupart des oncogènes codent pour des protéines dérivées ou apparentées à l'un des quatre types de protéines décrits au paragraphe 1.4 de ce chapitre. Ces protéines oncogènes interviennent dans l'une des étapes de la transmission d'un signal de croissance conduisant à la division cellulaire. Il est exceptionnel que des oncogènes proviennent de gènes codant pour des facteurs de croissance. Ainsi, l'oncogène *sis* est le seul à coder pour une sorte de facteur de croissance dérivé des plaquettes. Il peut transformer des cellules dotées normalement du récepteur de PDGF. Concernant les récepteurs de facteurs de prolifération et d'hormones, la formation de l'oncogène correspond dans la plupart des cas à la délétion d'une grande partie du domaine extracellulaire fixant le ligand. Le récepteur muté, libéré du contrôle du ligand, est constitutivement actif. Par exemple, le produit de l'oncogène *erb-A* est une forme modifiée du récepteur intracellulaire de l'hormone thyroïdienne qui, normalement, convertit directement le récepteur en facteur de transcription. L'expression du récepteur modifié, Erb-A, agirait en compétition avec le récepteur endogène d'hormone thyroïdienne et entraînerait la division incontrôlée de la cellule. Par ailleurs, la catégorie d'oncogène la plus riche comprend des gènes qui produisent des protéines censées agir comme des transducteurs intracellulaires, c'est-à-dire des protéines qui transmettent les signaux entre récepteurs et cibles cellulaires. Par exemple, les gènes *ras* constituent une famille d'oncogènes : Ha-*ras*, N-*ras* et Ki-*ras*, codant pour des protéines cytoplasmiques, de masse moléculaire 21 kDa, associées à la membrane

cellulaire. Lorsqu'elles sont activées ces protéines possèdent une activité GTPase, hydrolysant le GTP auquel elles sont liées : elles semblent donc participer aux signaux de transduction transmembranaire. L'analyse des gènes *ras* à partir de l'ADN de tumeurs a permis d'identifier un certain nombre de mutations ponctuelles entraînant une modification infime de la structure de l'oncoprotéine, par exemple une substitution d'une valine à la glycine, suffisante pour abolir l'activité de la GTPase, incapable de convertir le GTP en GDP (Slebos et al., 1990). L'étude des mutations du gène *ras* dans les tumeurs bronchopulmonaires a été réalisée grâce aux techniques de PCR ou "Polymerase chain reaction". Enfin, tous les oncogènes codant pour des facteurs de transcription nucléaires influencent la transcription. Ainsi, les oncogènes de la famille *myc*: *c-myc*, *N-myc* et *L-myc*, codent normalement pour des phosphoprotéines nucléaires dont la fonction exacte est inconnue. De très nombreuses observations ont montré une surexpression des gènes *myc* dans 10 à 20 % des cancers bronchopulmonaires, quelle que soit la nature de la tumeur. Cette surexpression correspond soit à l'amplification de l'oncogène *myc* due à la duplication du proto-oncogène, soit à l'augmentation de la transcription de l'oncogène qui s'accompagne d'une production accrue de l'ARN messager et de la protéine correspondante, soit à l'association des deux phénomènes (Dorreen, 1986). L'hyperexpression de ces protéines *myc* est observée par des méthodes immunohistochimiques dans environ 50 % des cancers bronchiques. Leur détection dans une cellule indique son état prolifératif puisque la protéine *myc* est indétectable dans les cellules normales quiescentes, en G0. Autre exemple, le proto-oncogène *jun* code pour une protéine transactivatrice correspondant à une portion d'un facteur de transcription appelé AP-1 qui, en association avec l'oncoprotéine *fos*, forme la protéine AP-1 complète. Celle-ci se fixe à un élément dit TRE ou "TPA response element" qui stimule la transcription de nombreux gènes activés lors de la prolifération cellulaire ou, parfois, lors

de leur différenciation (Kahn, 1992). L'expression incontrôlée de *c-myc* mène aussi à une prolifération anarchique. Elle est capable de s'opposer au stimulus de différenciation des cellules érythroïdes et de prolonger la multiplication de cellules.

Le schéma ci-dessous illustre la transmission d'un signal extracellulaire jusqu'à la machinerie transcriptionnelle et traductionnelle. Les effets démontrés sont symbolisés par des flèches et des lignes pleines, le signe + indiquant une activation. Les effets supposés, ou dont les modalités sont encore peu connues, sont symbolisés par des pointillés (Kahn, 1992).



2.5 Conclusion

Le contact d'une cellule avec un mutagène produit une altération de l'ADN qui convertit un proto-oncogène en un oncogène. Cette altération subtile favorise la prolifération de la cellule modifiée par rapport à ses voisines. Pendant ce temps, une ou plusieurs modifications activent d'autres proto-oncogènes. L'ensemble de ces diverses altérations

génétiques permet au clone d'échapper à tous les contrôles de la prolifération cellulaire, de migrer et d'occuper d'autres sites.

3 MECANISMES CELLULAIRES ET MOLECULAIRES DE LA TOXICITE DU CADMIUM

3.1 Les mécanismes de mort cellulaire

La mort cellulaire est un phénomène fondamental des organismes biologiques. C'est un processus à la fois physiologique, comme l'organogenèse et le *turnover* cellulaire, et pathologique en réponse à des lésions diverses. On distingue deux types de mort cellulaire : l'apoptose et la nécrose.

L'apoptose termine le cycle normal d'une cellule et crée les conditions physiologiques de son remplacement. Elle ne laisse aucun débris cellulaire et n'engendre aucune réaction cellulaire. On a aussi observé ce phénomène dans divers états pathologiques comme l'hépatite virale et la mort des cellules tumorales.

La nécrose survient comme une conséquence de l'environnement nocif. Elle se caractérise par une perte irréversible des fonctions métaboliques et de l'intégrité structurelle de la membrane plasmique.

Les mécanismes sont différents selon le type de mort cellulaire et le type de cellule. Par exemple, les processus biochimiques les plus distincts entre l'apoptose et la nécrose sont la génération d'ATP et la synthèse protéique qui sont inhibées dans la nécrose mais préservées dans l'apoptose. D'autres mécanismes sont identiques comme l'altération de l'homéostasie des ions intracellulaires et le stress oxydatif.

3.1.1 Apoptose et nécrose

3.1.1.1 Apoptose

Le cadmium peut induire les deux types de mort cellulaire. En général, une exposition à de faibles doses est associée à l'apoptose contrairement à la nécrose. En 1994, El Azzouri et al. ont montré que le cadmium induit une mobilisation du calcium entraînant une activation des endonucléases conduisant à l'apoptose.

3.1.1.2 Nécrose

En général, les mécanismes impliqués dans la nécrose induite par les métaux comprennent une altération de l'homéostasie ionique, une lésion oxydative, un dysfonctionnement mitochondrial et la diminution de l'ATP. Le cadmium est capable d'induire une nécrose dans de nombreux organes. Par exemple, les mécanismes de nécrose hépatique comprennent l'inhibition de la synthèse protéique et la peroxydation lipidique (Dudley et al., 1984 ; Andersen et al., 1988).

3.1.2 Stress oxydatif

Le stress oxydatif est défini comme une perturbation en faveur du pro-oxydant dans la balance pro-oxydant-antioxydant. Les cellules rencontrent un stress oxydatif sous certaines conditions telles qu'une production de formes actives de l'oxygène qui dépassent les capacités des systèmes de défense, une déficience des systèmes anti-oxydants ou une combinaison des deux précédentes. En augmentant les niveaux de fer dans les tissus, le cadmium facilite la production des formes actives de l'oxygène (Muller, 1986). En effet, le fer est un cofacteur de la réaction de Fenton qui génère des formes actives de l'oxygène comme le radical hydroxyle. Le cadmium est aussi responsable de lésions oxydatives en inhibant les activités antioxydantes. Par exemple, il diminue l'activité du glutathion cellulaire et

inhibe la glutathion reductase (Koizumi et al., 1992). Enfin, le cadmium peut inhiber la catalase et la superoxyde dismutase (Hussain et al., 1987 ; Koizumi et al., 1992).

3.1.3 Homéostasie des ions intracellulaires

L'altération de l'homéostasie des ions intracellulaires, induite par les métaux, est un effet toxique majeur. Les principales molécules cibles sont les ATPases, les canaux ioniques et certaines protéines comme celles liant le calcium. En 1993, Kinne-Suffran et al. ont montré que le cadmium inhibe de façon compétitive le site de liaison du K^+ , l'ATPase Na^+/K^+ dans les cellules rénales de lapin. En 1990, Jungwirth et al. ont montré que le cadmium augmente la conductance du K^+ , en activant le canal K^+ dans des cellules rénales. Enfin, le cadmium se substitue au calcium au niveau de son site de liaison sur la protéine membranaire, altérant son activité et sa fonction, et augmente ainsi les niveaux de calcium intracellulaire.

3.1.4 Dysfonctionnement mitochondrial et diminution de l'ATP

Le dysfonctionnement mitochondrial survient dans les agressions les plus toxiques. En 1994, Koizumi et al. ont montré que le cadmium agit sur l'activité respiratoire de la mitochondrie en augmentant l'inhibition de la respiration induite par un pH acide et en éliminant le potentiel de la membrane mitochondriale dans les hépatocytes de rats. En 1986, Muller a montré que le cadmium augmente la peroxydation lipidique mitochondriale dans les hépatocytes de rats.

3.1.5 Lésion de membrane plasmatique

La lésion de la membrane plasmique, induite par les métaux, survient par des interactions avec les composants de la membrane. En général, elle est le dernier événement de la lésion cellulaire ou de la mort cellulaire. Le cadmium entraîne des lésions de la membrane plasmique en

diminuant : le potentiel de membrane par acidification (Koizumi et al., 1994), la fluidité de la membrane des microsomes par l'intermédiaire de radicaux libres (Theocharis et al., 1991), l'activité de l'ATPase Na^+/K^+ en agissant en compétition sur les sites liant normalement le Mg^{2+} et le K^+ (Kinne-Suffran et al., 1993) ou encore le transport du Ca^{2+} en inhibant les enzymes de transport du Ca^{2+} (Verbost et al., 1988).

3.2 Les mécanismes de génotoxicité

3.2.1 Altérations de chromosomes

Grâce à de nombreuses études réalisées sur des cultures cellulaires, en provenance d'animaux ou d'hommes exposés au cadmium, il est actuellement bien établi que ce métal est clastogène. Par exemple, en 1988, Terracio et al. ont montré que des lignées de cellules fibroblastiques et épithéliales, transformées par une exposition au Cd^{2+} , étaient hyperdiploïdes ou hypertriploïdes. Le Cd^{2+} peut aussi être responsable d'une aneuploïdie de la lignée germinale chez la Drosophile (Osgood et al., 1991) et la souris (Miller et al., 1992), d'une augmentation d'aberrations chromosomiques dans le tissu testiculaire de la souris (Selypes et al., 1992) et entraîner d'autres lésions chromosomiques et des altérations cellulaires dont l'importance dépend des conditions (Paton et al., 1972 ; Yamada et al., 1993). On a suggéré, d'après ces études, que la période de synthèse de l'ADN après une exposition au cadmium était une condition requise pour une détection efficace des aberrations chromosomiques induite par cet agent. Plusieurs auteurs ont décrit des aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains, issus de travailleurs d'une usine de cadmium et de plomb (Deknudt et al., 1975 ; Bauchinger et al., 1976).

En 1993, Alessio et al. ont réalisé une étude sur 105 travailleurs exposés professionnellement au cadmium. Les résultats indiquent que des niveaux d'exposition élevés au cadmium produisent une augmentation des aberrations chromosomiques.

3.2.2 Lésion et réparation de l'ADN

Des études utilisant des systèmes bactériologiques et des cellules de mammifères montrent que le cadmium est capable d'induire des cassures de l'ADN, d'avoir une activité mutagène et d'altérer la réparation de l'ADN. En 1982, Ochi et al. ont montré une augmentation nette des ruptures monocaténares de l'ADN dans des cellules de hamster exposées à une concentration de 50 $\mu\text{mol/l}$ de CdCl_2 . D'après Hamilton-Koch et al., en 1986, cette rupture est moins prononcée dans les cellules humaines. En 1987, Bradley et al. ont montré que des ruptures bicaténares de l'ADN surviennent à des niveaux toxiques d'exposition au cadmium.

En 1988, Snyder a montré que les systèmes antioxydants antagonisent la lésion de l'ADN induite par le Cd^{2+} dans les fibroblastes humains. D'après d'autres auteurs, de faibles concentrations de Cd^{2+} induisent une synthèse d'ADN imprévue dans les cultures d'hépatocytes de rats.

En 1984, Mandel et al. ont montré que le chlorure de cadmium induit des mutations dans *Salmonella typhimurium* et augmente la mutagenèse des nitrosamines de façon synergique. Ils en ont déduit que le Cd^{2+} peut inhiber la réparation des lésions induites par les nitrosamines. En 1987, ces mêmes auteurs ont montré que cette synergie semble spécifique d'une lésion de méthylation et ne comporte pas d'effets sur la réparation SOS. En 1987, Nocentini a montré qu'une concentration de 4 $\mu\text{mol/l}$ de Cd^{2+} suffit à inhiber la réparation des lésions de l'ADN induites par les UV.

3.3 Les interactions avec les voies de signalisation

La description des interactions du cadmium avec les voies de signalisation commence avec celles qui apparaissent à la surface cellulaire : les récepteurs et les canaux ioniques. Elle continue par les interactions avec la protéine G, les seconds messagers incluant le Ca^{2+} , les kinases, les phosphatases et enfin les facteurs de transcription.

3.3.1 Interaction avec les récepteurs

Les interactions du cadmium avec des récepteurs sont nombreuses et se traduisent par des actions diverses. Par exemple, le Cd^{2+} inhibe la liaison des agonistes des récepteurs opioïdes (Tejwani et al., 1990), le récepteur GABA (Celentano et al., 1991), la liaison de l'ouabaine avec son récepteur (Chetty et al., 1993) ou encore la stimulation de l'inositol triphosphate par le carbachol (Bartolami et al., 1993). Par ailleurs, le cadmium peut stimuler : le récepteur Ca^{2+} entraînant une augmentation du Ca^{2+} cytosolique (Shankar et al., 1992), le récepteur de l'oestrogène entraînant d'une part la diminution de la synthèse de l'ARNm de l'oestrogène et, d'autre part, l'augmentation de la synthèse de l'ARNm et du récepteur de la progestérone (Garcia-Morales et al., 1994). De plus, il peut, en se liant à un site externe d'un récepteur membranaire, provoquer la formation d'inositol triphosphate et augmenter la mobilisation du Ca^{2+} (Smith et al., 1989).

3.3.2 Interaction avec les canaux ioniques

Les interactions du cadmium avec les canaux ioniques sont nombreuses et entraînent des effets variés. Plusieurs études rapportent l'action du cadmium sur les canaux Ca^{2+} . Par exemple, en 1989, Huang et al. ont montré sur des cellules de lapin que le cadmium extracellulaire bloque le transport du calcium. D'autres auteurs ont montré que les ions

Cd^{2+} sont à la fois capables d'activer et d'inactiver les canaux Ca^{2+} . L'action positive du cadmium entraîne alors un recrutement des canaux Ca^{2+} de la membrane plasmique (Passafaro et al., 1994). Enfin, en 1989, Fu et al. ont montré que le cadmium augmente la réponse contractile du diaphragme de la souris et améliore la myotonie de ce muscle en diminuant la conductance du Cl^- .

3.3.3 Interaction avec la protéine G

Malgré l'importance des protéines G comme transducteur de signal dans les voies de signalisation menant à des altérations des gènes, peu d'études ont exploré les interactions des métaux avec ces protéines. En 1993, Lyu et al. ont suggéré que le signal Cd^{2+} provoque une augmentation de l'inositol triphosphate et que le Ca^{2+} est conduit via des complexes avec la protéine G. En fait, rien ne permet de dire que le Cd^{2+} agit directement avec une protéine G ; il semble plutôt qu'un récepteur membranaire, associé vraisemblablement à la protéine G, soit un élément intermédiaire.

3.3.4 Interaction avec les Phosphatases / Kinases

A cause du rôle omniprésent des réactions de phosphorylation / déphosphorylation dans la voie de transduction, les kinases et les phosphatases représentent des cibles importantes. En 1992, Block et al. ont montré que le Cd^{2+} potentialise les effets des esters de phorbol sur l'activité de la protéine kinase C nucléaire dans les fibroblastes de souris. D'autres auteurs ont montré qu'en agissant en amont et par l'intermédiaire de la protéine kinase C, une faible concentration de cadmium induit l'accumulation de l'ARNm *c-myc* dans des cultures de fibroblastes (Tang et al., 1993).

3.3.5 Expression de gènes spécifiques

Les effets du Cd^{2+} sur l'expression de certains gènes sont bien documentés dans la littérature. En 1981, Glanville et al. ont montré que le cadmium augmente, in vivo et in vitro, la transcription du gène codant pour la métallothionéine. Il augmente aussi la synthèse d'autres protéines qui sont également induites par des protéines de choc thermique. Ainsi, en 1985, Cervera a montré que le Cd^{2+} et la chaleur induisent chacun la synthèse de la protéine de 68 kDa. En 1986, Wuk et al. ont montré que ces deux agents peuvent aussi activer la transcription de la protéine de choc thermique de 70 kDa ou "Heat Shock Protein" (HSP70) par l'intermédiaire d'une voie impliquant une protéine kinase A. Par ailleurs, d'autres auteurs ont montré que le Cd^{2+} induit l'accumulation des ARNm *c-jun* et *c-myc* dans des cultures de myoblastes (Jin et al., 1990). Le même effet est observé sur l'ARNm *c-fos* dans les cellules NRK-49F (Tang et al., 1993). En 1996, Hechtenberg et al. ont montré que le Cd^{2+} interfère avec le Ca^{2+} intracellulaire et qu'il augmente l'expression des proto-oncogènes *c-fos* et *c-jun*. Les résultats de leur étude suggèrent que le Cd stimule la prolifération cellulaire en interférant avec le Ca^{2+} intracellulaire et l'induction immédiate de gènes. Le Cd^{2+} entraîne aussi l'accumulation de l'hème oxygénase et de son ARNm en stimulant la transcription (Alam et al., 1989). Enfin, des auteurs ont montré que le Cd^{2+} , à faibles doses, diminue les niveaux de l'ARNm et ceux du récepteur des oestrogènes mais augmente les niveaux de l'ARNm et ceux du récepteur de la progestérone (Sauk et al., 1991).

3.4 L'altération des systèmes antioxydants

Les systèmes antioxydants jouent un rôle majeur dans la protection cellulaire contre les lésions induites par les toxiques. En biologie, ces systèmes comprennent des composants enzymatiques (superoxyde

dismutase ou SOD, catalase, glutathion peroxydase ou GSHpx) et non enzymatiques (α -tocophérol, glutathion ou GSH, métallothionéine). De récentes études ont montré que des protéines de choc thermique (HSP) avaient aussi un rôle protecteur contre les lésions toxiques, et que leur synthèse était induite par des métaux.

3.4.1 Enzymes antioxydantes

En général, l'effet des métaux sur les activités des enzymes antioxydantes est un phénomène biphasique. Une exposition aiguë à des métaux est associée à des diminutions des activités enzymatiques, alors qu'une exposition chronique se manifeste par une augmentation de ces activités. Les métaux toxiques agissent en remplaçant les métaux nécessaires au fonctionnement normal des enzymes au niveau des sites de liaison, en interrompant les interactions entre les enzymes et leurs cofacteurs ou encore en modifiant la régulation transcriptionnelle et traductionnelle de ces enzymes. Par exemple, le cadmium a de vastes effets sur les enzymes antioxydantes. Il entraîne *in vivo* une diminution de l'ensemble des activités des enzymes antioxydantes (Hussain et al., 1987 ; Koizumi et al., 1992), notamment celle de la GSHpx testiculaire de rat à une concentration de 3,5 $\mu\text{mol/kg}$ administrée par voie intraparentérale (Shukla et al., 1989). En 1979, Splittgerber et al. ont montré que des métaux ont un pouvoir d'inhibition sur cette enzyme, classé dans l'ordre décroissant suivant : $\text{Cd} > \text{Zn} > \text{Ag} > \text{Hg} > \text{Pb} > \text{Fe}$, Mn ou As. En 1997, Martin Mateo et al. ont montré que le cadmium modifie l'activité de la catalase en générant des formes oxygénées très réactives.

3.4.2 Effet des métaux sur le glutathion cellulaire

Le glutathion joue un rôle majeur dans la protection cellulaire contre les effets toxiques de nombreux métaux. En général, une exposition aiguë, notamment un traitement *in vivo*, diminue les niveaux de GSH en raison de

la formation de complexes GSH-métal et de sa consommation par la réaction de la GSHpx alors qu'un traitement à long terme est associé à une élévation des niveaux cellulaires de GSH. En 1973, Fuhr et al. ont montré, sur des cellules libres, que le cadmium et d'autres métaux comme le zinc, le plomb ou le mercure se lient au GSH pour former un complexe. Par contre, on n'a pas encore identifié de formation de complexe cadmium-GSH *in vivo*. Par ailleurs, des auteurs ont suggéré que l'augmentation du GSH intracellulaire après exposition au cadmium est liée à une augmentation de la synthèse du glutathion mais que la possibilité d'une diminution de sa consommation intracellulaire doit être étudiée (Liu et al., 1995). Enfin, en 1995, Hatcher et al. ont montré que l'élévation des niveaux de GSH intracellulaire dans des cellules A549, induite par le cadmium, entraîne une augmentation de la transcription de la γ -glutamylcystéine synthétase qui active la synthèse de novo du GSH.

3.4.3 Induction de métallothionéine

On a réalisé de nombreuses études sur les interactions entre la métallothionéine (MT), découverte en 1957, et les métaux. Les ions métalliques qui entraînent la synthèse de la métallothionéine sont les suivants : Cd, Zn, Cu, Hg, Au, Ag, Co, Cr, Ni, Bi, As, Fe, Pb, Mn, Mo, Pt, Se, Te et Sn. Parmi eux, le Cd, le Zn, le Cu et le Hg se lient en plus à elle. Leur affinité pour l'enzyme suit un ordre décroissant : Hg > Cu > Cd > Zn, et la formation du complexe métal-MT dépend du pH : un pH neutre ou alcalin favorise la liaison. Par ailleurs, les mécanismes moléculaires de la production de MT, induite par les métaux, ne sont pas complètement élucidés. Plusieurs études, sur des cellules animales et humaines, ont montré que le cadmium induit la production de la métallothionéine (Bauman et al., 1993 ; Chan et al., 1992) et la synthèse de l'ARNm de la MT (Sawada et al., 1994). Il existe aussi de multiples gènes MT ainsi que les protéines correspondantes.

Chez les humains, plusieurs éléments sensibles aux métaux (MREs) tels que le zinc, le cuivre, le cadmium, le nickel et le plomb, sont présents dans des régions promoteurs des gènes MT1 et MT2. Une étude récente réalisée sur trois espèces de poisson a montré que leur sensibilité relative aux métaux ne dépend pas seulement de la MT mais aussi du nombre de MREs et du type de séquences comme TATA box et TTTA box (Olsson et al., 1997). En 1995, Coogan et al. ont proposé une explication concernant l'existence d'une sensibilité des organes aux effets carcinogènes du cadmium. Ainsi, ils ont montré que les niveaux de l'ARNm de MT-I et celui de la protéine correspondante sont beaucoup plus faibles dans le lobe ventral de la prostate que dans le foie ou le lobe dorsal. D'autre part, à des doses induisant des tumeurs du lobe ventral de la prostate, le cadmium n'a pas augmenté l'expression du gène MT. L'analyse effectuée 24 heures après l'administration de concentration carcinogène de cadmium montre une augmentation dose-dépendante des niveaux précités dans le foie et le lobe dorsal de la prostate alors qu'aucune activité du gène MT n'est mis en évidence dans le lobe ventral de la prostate. Ces résultats suggèrent que la sensibilité serait due aux différentes capacités de synthèse de MT.

Enfin, deux études ont montré respectivement que de faibles doses chroniques de cadmium induisent la synthèse de MT et protègent les cellules d'une exposition ultérieure plus forte (Yang et al., 1995) et que la métallothionéine induite par des métaux lourds est un facteur étroitement lié à la survenue de métastases (Haga et al., 1996).

3.4.4 Induction des protéines de choc thermique

On sait actuellement que la synthèse de protéines de choc thermique sont des réponses à un stress cellulaire. En 1995, Ovelgonne et al. ont étudié l'exemple de synthèse des protéines de choc thermique (HSP) liée à la cytotoxicité du cadmium. Ils ont montré que des concentrations

sublétales de cet agent inhibent la synthèse protéique mais augmentent simultanément la synthèse des HSP. De plus, l'analyse a révélé que le cadmium augmente la liaison du facteur de choc thermique (HSF) à l'élément de choc thermique (HSE) situé sur le promoteur du gène, favorisant ainsi la transcription. Une étude récente a montré qu'un choc thermique (42°C) inhibe l'activation, induite par le cadmium, du promoteur de l'hème oxygénase-1 et active par contre le promoteur du gène HSP70, favorisant ainsi la synthèse de l'ARNm HSP70 (Okinaga et al., 1996).

En 1996, Salminen et al. ont montré que des concentrations cytotoxiques de cadmium, de cyclophosphamide ou de bromobenzène, tous hépatotoxiques, augmentent la synthèse de HSP70 dans des hépatocytes. De plus, un prétraitement de ces cellules par un choc thermique subléthal diminue la toxicité de ces agents. Cette corrélation entre l'induction de HSP70 par des agents hépatotoxiques et la cytoprotection apportée par un choc thermique préalable suggère que l'induction de HSP70 peut représenter un mécanisme de défense important dans le foie. En 1992, Swanson et al. ont montré que le cadmium induit aussi la protéine de choc thermique de 72 kDa dans des cultures cellulaires. Enfin, des auteurs ont montré que des agents augmentant l'AMPc atténuent la réponse au stress cellulaire induite par le cadmium (Vilaboa et al., 1995).

Chapitre 3 : RAPPELS SUR LES TUMEURS DES VOIES EXCRETRICES SUPERIEURES

1 ANATOMIE DES VOIES EXCRETRICES SUPERIEURES

1.1 Le haut appareil urinaire

Le haut appareil urinaire est constitué de deux unités fonctionnelles excrétoires composées chacune d'un rein et d'un uretère. Il s'oppose au bas appareil urinaire composé de la vessie et de son canal excréteur : l'urètre.

Le rein occupe la loge rénale située dans la région lombaire. Il s'agit d'un organe très vasculaire. Sa fonction excrétoire est essentiellement de filtrer sélectivement le sang par les unités fonctionnelles rénales appelées néphrons. Le rein excrète l'urine par des pores rassemblés en papilles à sa face interne. Des canaux ou calices, situés au contact des papilles, drainent l'urine vers le bassinnet.

L'uretère est un long canal conduisant l'urine depuis le bassinnet du rein à travers l'espace sous-péritonéal jusqu'à la vessie où il s'abouche au sommet du trigone.

1.2 La voie excrétrice supérieure

La voie excrétrice urinaire supérieure est constituée par les voies excrétrices intrarénales : calices et bassinnet, et par la voie excrétrice extrarénale qui lui fait suite : l'urètre.

1.2.1 Les voies excrétrices intrarénales

Chaque calice mineur se présente comme un canal de 1 à 2 cm de long dont l'extrémité s'insère autour d'une papille correspondant au sommet d'une pyramide de Malpighi. Epousant la base de la papille qu'il enchâsse, le calice est d'abord très élargi, puis se rétrécit fortement et conflue avec un calice voisin dans un canal plus large ou calice majeur.

Les grands calices se réunissent pour former un canal unique : le bassinet, en forme d'entonnoir aplati d'avant en arrière. Le nombre de calices mineurs est en moyenne de huit et correspond au nombre de papilles. Le nombre de calices majeurs est variable : entre deux ou trois. Les calices sont entourés par le tissu adipeux du hile dans lequel cheminent les grands vaisseaux sanguins. Ils possèdent une paroi à armature musculaire lisse complexe capable de contrôler la collection et la décharge de l'urine.

1.2.2 La voie excrétrice extrarénale

L'uretère est un long canal musculo-membraneux, cylindrique, étendu du bassinet à la vessie. Il mesure 25 à 30 cm de long et présente quatre portions : lombaire, iliaque, pelvienne et vésicale.

2 HISTOLOGIE DE LA VOIE EXCRETRICE SUPERIEURE

(Roland, 1993)

Les calices, le bassinet et l'uretère ont une structure histologique générale comparable. Ils possèdent tous une paroi musculaire lisse et un revêtement épithélial séparé de la musculature par un chorion ou lamina propria.

2.1 La muqueuse

L'épithélium excréto-urinaire est dit transitionnel ou urothélial. Il est constitué de deux à trois couches de cellules au niveau du bassinnet et de deux à cinq au niveau de l'uretère, suivant son état de distension. En microscopie optique, les cellules de l'assise profonde ou basale sont petites et cubiques ; les cellules intermédiaires ou moyennes sont polyédriques et plus volumineuses tandis que celles de l'assise superficielle, plus ou moins aplaties, possèdent une face convexe dotée d'une cuticule et sont parfois binucléées ou plurinucléées.

Le chorion est constitué d'un tissu conjonctif relativement plus dense en surface (sous le revêtement épithélial) qu'en profondeur (au contact du muscle lisse) avec des fibres élastiques et collagènes. Des vaisseaux et des fibres non myélinisées y sont nombreux.

2.2 La musculuse

La musculuse est particulièrement épaisse au niveau de l'uretère. Par contre, au niveau des papilles et du bassinnet, on décrit respectivement des fibres circulaires jouant le rôle de sphincters et des fibres obliques peu épaisses.

2.3 L'adventice

L'adventice est constituée de faisceaux de fibres collagènes et de quelques fibres élastiques, de fibrocytes, de vaisseaux et de nerfs. L'innervation de l'uretère se fait par l'intermédiaire de fibres non myélinisées cheminant dans l'adventice, la musculuse et le chorion.

3 LES TUMEURS DE LA VOIE EXCRETRICE URINAIRE SUPERIEURE

(Mazeman, 1992)

3.1 Epidémiologie

L'incidence des tumeurs de la voie excrétrice supérieure est faible : 1 à 2 cas pour 100000 habitants et par an, avec des variations géographiques liées à différents facteurs étiopathogéniques. Elle augmente avec l'âge, de façon similaire dans les deux sexes. L'âge moyen de découverte varie entre 60 et 65 ans. Il existe une prédominance masculine nette avec un sex-ratio compris entre 3 et 4 quelle que soit la localisation tumorale.

On observe actuellement une augmentation de la fréquence de ces tumeurs sans connaître précisément leur origine. Ces tumeurs demeurent près de 5 fois plus rares que les tumeurs du rein et 18 fois plus rares que celles de la vessie. Quels que soient l'âge et le sexe, les tumeurs pyélocalicielles sont environ 2 fois plus fréquentes que les tumeurs urétérales.

3.2 Les facteurs étiologiques

De nombreux facteurs sont incriminés dans les tumeurs des voies excrétrices urinaires et en particulier certains agents chimiques, des médicaments et le tabac. Ainsi, certains métabolites des amines aromatiques comme la benzidine et la β -naphtylamine sont cancérogènes. Le risque persiste dans certains domaines professionnels comme l'industrie des colorants dérivés de la benzidine, l'imprimerie, l'industrie mécanique via les lubrifiants, les transports routiers via les gaz d'échappements des moteurs diesels et l'industrie de l'aluminium.

En 1977, Worth décrit des tumeurs urothéliales de grade élevé, induites par le cyclophosphamide, à la fois au niveau vésical et au niveau pyélo-urétéral. Le risque tumoral serait lié à la prise régulière de cyclophosphamide pendant au moins deux ans.

D'autres facteurs étiologiques sont observés, comme l'intoxication par le tabac et l'irritation chronique qui joue un rôle vraisemblablement

favorisant. La lithiase urinaire est retrouvée dans 5 à 8 % des cancers urothéliaux, mais l'incidence tumorale en cas de maladie lithiasique est de 1 % environ. Pour certains auteurs, la lithiase urinaire est observée dans 30 à 50 % des cas de tumeurs épidermoïdes (Li, 1987).

3.3 Anatomopathologie

Les tumeurs épithéliales primitives, papillaires et non papillaires, représentent 96,5 % des tumeurs urétéro-pyélo-calicielles.

3.3.1 Les tumeurs urothéliales papillaires

Les tumeurs épithéliales papillaires sont les plus nombreuses : elles représentent 80 % de l'ensemble des tumeurs de la voie excrétrice. Macroscopiquement, elles sont reliées à la paroi par un pédicule et présentent, en surface, des végétations digitiformes. Microscopiquement, la prolifération néoplasique est un épithélium transitionnel plus ou moins indifférencié.

Ces tumeurs font l'objet de nombreuses classifications. Celle de Chome par exemple, basée sur l'importance de l'envahissement en profondeur, comprend quatre grades marquant l'évolution croissante de l'agressivité.

3.3.2 Les tumeurs épithéliales non papillaires

Les tumeurs épithéliales non papillaires sont beaucoup plus rares que les précédentes : elles représentent 16,5 % de l'ensemble des tumeurs de la voie excrétrice. Macroscopiquement, elles se présentent sous la forme de nodules saillants dans la lumière de la voie excrétrice ou infiltrant la paroi, sans limites précises. Leur consistance est dure à la palpation et leur taille est variable, d'un diamètre habituel de 2 à 3 cm. Leur coloration

est blanchâtre et les ulcérations sont fréquentes à leur surface. Microscopiquement, on distingue quatre types de tumeurs :

- la plus fréquente, 9 %, est l'épithélioma paramalpighien. Cette tumeur est constituée de cellules malignes de haut grade et a une évolution constamment infiltrante.
- L'épithélioma malpighien spinocellulaire métaplasique est un cancer épidermoïde peu fréquent : 5,5 %. Il apparaît sur des foyers de métaplasie épidermoïde isolés ou en association à des tumeurs épithéliales papillaires. Volontiers infiltrant, son diagnostic est tardif et de mauvais pronostic.
- L'adénocarcinome mucisécrétant est exceptionnel. Il siège le plus souvent au niveau pyélique et survient sur un terrain d'inflammation chronique.
- Le carcinome in situ se caractérise par le respect de la membrane basale. Des îlots glandulaires et épidermoïdes peuvent y être associés. Il est possible d'observer des anomalies histologiques au voisinage et à distance des tumeurs urothéliales. En 1981, Chasko et Mc Carron ont élaboré une classification évolutive qui distingue les anomalies suivantes : une hyperplasie simple, des îlots de von Brunn, une pyélo-urétérite kystique et glandulaire, une métaplasie épidermoïde, une hyperplasie atypique et des dysplasies.

3.3.3 Diagnostic différentiel : la tumeur primitive du rein

Les tumeurs de la voie excrétrice rénale sont à bien différencier de la tumeur primitive rénale dont l'histologie est différente. En effet, les cancers du rein sont dominés par le carcinome à cellules rénales ou CCR qui représente 85 à 90 % des cas. Les synonymes du carcinome à cellules rénales sont : tumeur de Grawitz, hypernéphrome. Le CCR est un adénocarcinome survenant dans la grande majorité des cas sous forme sporadique.

Macroscopiquement, la tumeur est surtout polaire. Elle présente à la coupe une coloration typiquement brun chamois marbrée de zones brunes et rougeâtres dues aux remaniements nécrotiques et hémorragiques. Il existe souvent des nodules tumoraux satellites bien visibles à l'examen macroscopique.

Le CCR présente cinq types histopathologiques :

- le CCR à cellules claires, qui se caractérise par des cellules de grande taille, de forme polygonale, à noyau central et à cytoplasme clair chargé de glycogène et de lipides ; son aspect est dit végétal.
- Le CCR à cellules granuleuses, qui se caractérise par des cellules de grande taille, à cytoplasme contenant des granulations éosinophiles.
- Le CCR à cellules basophiles, qui se caractérise par des cellules de petite taille, de forme cubique et à cytoplasme basophile.
- Le CCR à cellules fusiformes ou sarcomatoïdes, qui se caractérise par des cellules d'aspect fibroblastique. Il s'agit d'une tumeur de très mauvais pronostic, de grade élevé et à fort pouvoir métastatique.
- Le CCR à cellules oncocytaires, qui se caractérise par des cellules volumineuses, à cytoplasme granuleux éosinophile dû à sa richesse en mitochondries.

Les cellules tumorales s'agencent selon quatre types architecturaux principaux : compact ou acineux, tubulopapillaire, papillaire pur et kystique. Ces formes peuvent être associées au sein de la même tumeur.

Il existe un grade nucléaire histopronostique basé sur l'analyse des atypies nucléaires des cellules tumorales comportant quatre stades de gravité croissante (Fuhrman, 1982).

Le stade tumoral est établi en fonction de l'extension locorégionale de la tumeur : infiltration des graisses périrénale et hilaire, envahissement de la surrénale, adénopathies régionales ou envahissement de la veine rénale sous forme d'un bourgeon tumoral intravasculaire libre ou adhérent.

3.4 Le diagnostic clinique

3.4.1 Les circonstances de découverte

- L'hématurie est le grand signe révélateur. Ses caractéristiques sont variables : généralement totale et révélatrice de la maladie, souvent abondante et, selon Li et al., plus rare dans les tumeurs non papillaires (9 %).
- La douleur est le second grand symptôme, présent dans environ 25 % des cas. Trois explications sont possibles :
 - l'obstruction urétérale est le mécanisme le plus fréquent : la douleur est alors modérée, réduite à une sensation de tension du flanc irradiant dans la fosse iliaque, constante ou intermittente ;
 - l'extension locorégionale de la tumeur entraîne des douleurs sans topographie précise à caractère diffus, constant et sévère ;
 - la diffusion métastatique en particulier osseuse est responsable de douleurs constantes et souvent lancinantes.
- Une masse palpable correspond le plus souvent à un gros rein.
- Une infection urinaire peut être asymptomatique, associée à des troubles mictionnels ou à des signes généraux comme des poussées fébriles.
- Une atteinte de l'état général avec asthénie, anorexie et amaigrissement est rare. Elle correspond à une évolution rapidement fatale ou à une surinfection. On note cependant dans 25 % des cas un discret retentissement général de la tumeur.
- Des métastases décelées lors du premier examen sont rares (2 %).

3.4.2 L'examen clinique

L'interrogatoire précise le terrain, en particulier la consommation de tabac, les antécédents médicaux, les traitements prescrits et les

antécédents professionnels. Il apporte également des précisions sur les signes révélateurs comme les caractéristiques, la date de début et la durée.

L'examen clinique recherche une masse palpable, des signes généraux, une atteinte de l'état général et d'éventuelles métastases.

3.5 Les examens complémentaires

3.5.1 Les explorations radiologiques

3.5.1.1 L'urographie intraveineuse

Elle est l'examen clé dans la démarche diagnostique. Elle permet l'exploration de l'ensemble de l'appareil urinaire sauf en cas de syndrome obstructif qui est une contre-indication. L'analyse des cavités pyélocalicielles peut nécessiter la réalisation de clichés complémentaires en oblique.

Deux types d'anomalies radiologiques peuvent se rencontrer :

- le rétrécissement, propre aux cancers infiltrants. Dans les localisations pyélocalicielles, l'envahissement du parenchyme reste limité au rein et se singularise par l'absence ou par une très discrète saillie tumorale dans la lumière de la voie excrétrice. Les anomalies sont alors représentées par des rétrécissements ou des amputations des calices ou du bassinet.

Les tumeurs urétérales infiltrantes primitives se traduisent par un segment rétréci et court et par une lumière irrégulière.

- la lacune, propre aux tumeurs papillaires. Elle se caractérise par : une implantation pariétale, des contours irréguliers, frangés et déchiquetés ainsi qu'un développement au sein d'une lumière dilatée

lorsque la tumeur se développe au niveau d'un segment étroit du tube excréteur.

Dans les localisations calicielles isolées, le diagnostic est très difficile lorsque la tumeur est de petite taille et développée à l'extrémité distale d'un petit calice. Son image se confond avec l'encoche normale de la papille. Si la tumeur est plus volumineuse, elle revêt soit l'aspect d'une lacune irrégulière soit l'aspect d'une amputation calicielle.

Dans les localisations pyéliques, la lacune se caractérise par : des contours irréguliers, frangés ou polycycliques, par opposition à la périphérie lisse du bourgeon intraluminal du cancer du rein étendu aux voies excrétrices ; une implantation pariétale et son immobilité.

3.5.1.2 L'urétéropyélographie rétrograde

L'urétéropyélographie rétrograde se combine à une vérification endoscopique de la vessie. Le produit de contraste est injecté par l'intermédiaire d'une sonde bouchon mise en place au méat urétéral. Cet examen donne souvent une meilleure définition de l'image vue à l'urographie en permettant :

- d'étudier l'état de la paroi, notamment la rigidité et la souplesse, où s'implante la tumeur ;
- de découvrir et de localiser l'existence d'un rétrécissement responsable d'une mutité rénale.

3.5.1.3 L'échographie

L'intérêt de l'échographie est limité dans le diagnostic d'une lacune de la voie excrétrice car l'examen des tumeurs des voies excrétrices est difficile. De plus, la tomодensitométrie est plus performante.

En cas de rein non ou peu fonctionnel, l'échographie permet de rechercher soit une dilatation éventuelle des cavités soit une infiltration tumorale. Ce dernier cas a des particularités échographiques : rein de

taille normale ou peu modifiée, absence de dilatation cavitaire et désorganisation des échos pyélocaliciels (Lagalla, 1987). Ces signes permettent de différencier les tumeurs pyélocalicielles infiltrantes de l'adénocarcinome du rein où l'agrandissement du rein est associé à un processus de masse.

En présence d'une lacune de la voie excrétrice de caractère atypique l'objectif de l'examen est de différencier un calcul radiotransparent, se présentant comme une image hyperéchogène avec un cône d'ombre acoustique, d'une tumeur papillaire dont l'aspect est une masse solide, habituellement homogène et non calcifiée, d'échogénicité intermédiaire entre celle de la graisse et du liquide.

En cas d'obstacle de la jonction urétérovésicale, l'examen recherche une formation échogène, solide, homogène, sans cône d'ombre acoustique caractéristique d'une tumeur papillaire.

3.5.1.4 La tomодensitométrie

Dans le diagnostic des tumeurs végétantes, la principale utilité de la tomодensitométrie est de préciser l'origine d'une lacune pyélocalicielle dont la nature est douteuse en urographie et en échographie. Elle peut aider au diagnostic différentiel, par son pouvoir de discrimination élevé des densités, entre tumeur et lithiase radiotransparente faiblement opaque.

Dans le diagnostic des tumeurs infiltrantes, l'examen tomодensitométrique est plus performant. Les caractéristiques tomographiques de ces tumeurs sont les suivantes : la morphologie externe du rein est normale, les dimensions du rein sont peu augmentées, les limites de la tumeur avec le parenchyme rénal adjacent sont imprécises et irrégulières, l'hypovascularisation de la tumeur se traduit par une plage de densité inférieure à celle du parenchyme rénal. La

technique d'opacification iodée ou angioscanner permet d'identifier des vaisseaux intratumoraux non décelables sur un examen classique.

Dans le cas des localisations urétérales, l'intérêt diagnostique de l'examen tomodensitométrique est moins évident en raison des difficultés de repérage de la lésion tumorale.

3.5.1.5 L'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique ne semble pas être une méthode susceptible de modifier ou d'améliorer la détection et le bilan d'extension des tumeurs urothéliales du haut appareil urinaire.

3.5.2 Les explorations endoscopiques

L'amélioration des appareils endoscopiques permet de visualiser presque entièrement l'urothélium de l'ensemble des voies urinaires. Parmi les investigations endoscopiques, trois examens se distinguent :

- l'urétrocystoscopie qui précède l'urétéropyélographie ;
- la néphroscopie, réalisée par abord percutané ou à ciel ouvert en peropératoire, et qui impose une ouverture de la voie excrétrice. Elle est appliquée dans les rares cas de chirurgie conservatrice ;
- l'urétéropyéloscopie qui explore la voie excrétrice supérieure. Elle permet d'obtenir un diagnostic lésionnel précis et un prélèvement histologique sous contrôle de la vue, éventuellement complété par l'exérèse de la tumeur (Blute, 1988).

3.5.3 Les frottis urinaires

La cytologie urinaire recherche dans les urines des cellules desquamées à partir de l'urothélium sain ou pathologique. Cette recherche permet, de façon simple et non invasive, la surveillance de populations professionnellement exposées. Les prélèvements peuvent être réalisés sur des urines naturellement émises mais aussi *in situ*, par cathétérisme

urétéral, par voie percutanée ou encore par ponction-aspiration à l'aiguille fine. Les cellules sont fixées, colorées et observées au microscope optique. Les résultats de la cytologie, dont la fiabilité varie en fonction des prélèvements, sont établis en fonction de la classification de Papanicolaou :

- classe I, cellules normales ;
- classe II, atypies cellulaires non tumorales ;
- classe III, atypies d'origine tumorale ou inflammatoire ;
- classe IV, présence de cellules malignes ;
- classe V, toutes les cellules sont malignes.

Le brossage de la voie excrétrice est réalisé sous contrôle scopique : après la mise en place d'une sonde urétérale ou d'un canal opératoire percutané, un guide métallique muni d'une petite brosse à son extrémité distale est introduit et mobilisé vigoureusement. Les prélèvements sont obtenus par lavage et brossage de la brosse à l'aide d'une solution salée isotonique et adressés à l'histologiste. Pour éviter des coliques néphrétiques secondaires à l'oedème pariétal, un drainage urétéral est souhaitable pendant 24 heures. Les indications de cette méthode sont limitées.

3.6 Les méthodes de traitement

Quelle que soit la topographie de la tumeur, le bilan d'extension, conduit comme celui des épithéliomas du rein avec appréciation de l'envahissement périrénal et de l'atteinte ganglionnaire, doit affirmer la lésion en raison du risque de dissémination que comporte une intervention exploratrice ; il doit préciser au mieux le degré de malignité. La décision thérapeutique tient compte du bilan d'extension, de l'âge, du retentissement rénal de la tumeur et de l'état général du malade.

Actuellement, la chirurgie ouverte ou endoscopique est le seul mode de traitement radical des tumeurs de la voie excrétrice supérieure. Les autres moyens thérapeutiques sont palliatifs ou éventuellement complémentaires de l'exérèse chirurgicale. Les méthodes chirurgicales peuvent être palliatives, conservatrices ou radicales (sacrifiant le rein).

La radiothérapie, réalisée à l'aide de rayonnements de haute énergie, n'a pas d'effet curatif. Elle est appliquée après la chirurgie dans les lésions malignes associées à des métastases lymphatiques pour limiter l'évolution locale (Babaian, 1980). Les doses proposées sont inférieures à 50 Gy, réparties en cinq semaines pour diminuer les risques d'intolérance digestive. La radiothérapie n'a aucun effet sur l'apparition de métastases, mais peut améliorer de façon palliative le confort du patient.

La chimiosensibilité des tumeurs urothéliales est connue au niveau de la vessie, mais les données sur les lésions urétérales et pyélocalicielles sont encore rares.

Les méthodes endoscopiques comme les électrocoagulations et résections endoscopiques transurétrales sont actuellement réservées à la destruction des récives vésicales dont l'exérèse par cystectomie partielle ou totale n'est pas justifiée. Leurs complications en limitent les indications.

Chapitre 4 : RAPPELS SUR LES CANCERS BRONCHIQUES PRIMITIFS NON A PETITES CELLULES

1 INTRODUCTION

Les carcinomes non à petites cellules regroupent principalement les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les cancers anaplasiques à grandes cellules.

2 EPIDEMIOLOGIE

Le cancer bronchique primitif a connu depuis le début du siècle et surtout à partir de la Seconde Guerre mondiale un développement épidémique. Parmi les facteurs pathogènes, les études épidémiologiques ont confirmé le rôle carcinogène du tabac (Benhamou et al., 1995).

2.1 Epidémiologie descriptive

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent dans le monde. Il est la première cause de mortalité par cancer chez les hommes, la quatrième chez les femmes et est en progression constante chez celles-ci. D'importantes variations géographiques sont à souligner. Le taux de mortalité varie en fonction de l'industrialisation des pays et du comportement de leurs habitants. Le cancer du poumon représente un cas unique en épidémiologie puisque incidence, prévalence et mortalité ont des valeurs très proches les unes des autres. Son pronostic global est de

7 à 10 % de survie à cinq ans. D'un point de vue histologique, les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent environ 80 % des cancers du poumon. Parmi eux, les cancers épidermoïdes sont les plus fréquents : ils représentent 40% des cancers bronchiques (Trédaniel et al., 1995).

2.2 Epidémiologie analytique

Le tabac est responsable de 20 % de la mortalité totale dans les pays développés et de 20 % de l'ensemble des décès par cancer à l'échelle mondiale (Pisani et al., 1993). Son rôle pathogène est certain et plus particulièrement son rôle carcinogène. En effet, la fumée de cigarette comporte une quarantaine de composants reconnus carcinogènes pour l'homme (IARC, 1986 ; Newcomb et al., 1992). Il n'existe pas de seuil au-dessous duquel la consommation de tabac cesserait d'exposer le fumeur à un risque accru de cancer pulmonaire (Fielding, 1988).

Les risques de cancer du poumon augmentent avec la consommation quotidienne de tabac exprimée en paquets-années, la durée du tabagisme, l'intensité de l'inhalation de la fumée et la précocité du tabagisme ; ils diminuent après la cessation de tout usage du tabac (Lebeau, 1993). Le bénéfice obtenu est d'autant plus marqué que le sevrage survient à un âge jeune (Halpern et al., 1993). De même, la réduction du taux en goudrons carcinogènes des cigarettes actuelles semble diminuer ce risque (Flamant et al., 1986). Globalement, on peut attribuer au tabagisme au moins 84 % des cas de cancer pulmonaire chez l'homme et 46 % chez la femme (Parkin et al., 1993). La relation avec le tabac est plus forte pour les cancers épidermoïdes et les cancers à petites cellules que pour les adénocarcinomes (Benhamou et al., 1993). Le tabagisme environnemental ou passif est aussi responsable de cancer bronchique chez le non fumeur (US Public Health Service, 1986). On admet que le risque pour un non-

fumeur enfumé de présenter un cancer bronchique par rapport au risque d'un véritable non-fumeur est significativement augmenté d'au moins 30 % (Trédaniel et al., 1993). En 1995, l'US Environmental Protection Agency a évalué à approximativement 3000 le nombre de décès par cancer bronchique survenant chaque année aux Etats-Unis du fait du tabagisme passif.

D'autres facteurs sont incriminés. Par exemple, l'amiante a une action carcinogène potentialisée par une imprégnation tabagique concomitante (Seidman et al., 1986). Des composés, tels que l'arsenic, le béryllium ou le nickel, ont été reconnus par IARC comme étant des carcinogènes pulmonaires pour l'homme (Boffetta et al., 1993). La consommation d'alcool semble également associée au cancer bronchique (Bandera et al., 1992 ; De Stefani et al., 1993), de même qu'une alimentation riche en lipides et pauvre en fruits et légumes (Fontham, 1990). Puisque la plupart des fumeurs ne développent pas de cancer du poumon, la question d'une susceptibilité génétique aux carcinogènes contenus dans le tabac a été posée. Les données actuelles ne permettent pas de prédire un risque individuel.

2.3 Conclusion

Contrairement à la plupart des autres localisations néoplasiques, la majorité des cancers du poumons pourrait être évitée par l'élimination des expositions qui en sont responsables : tabagisme, expositions cancérigènes en milieu professionnel (Davila et al., 1993). En dépit d'un certain nombre d'actions de prévention menées par les pouvoirs publics comme l'augmentation du prix du tabac depuis 1993, la consommation de cigarettes ne diminue pas.

L'évolution de la consommation de tabac, en particulier chez les femmes et les jeunes, permet de prévoir une augmentation du nombre de décès par cancer du poumon dans les années à venir.

3 DIAGNOSTIC

En dehors de programme de dépistage, la plupart des patients sont symptomatiques lors de la découverte du cancer.

Le diagnostic de cancer bronchique ne peut être posé que sur preuve histologique.

3.1 Les signes cliniques

3.1.1 Les circonstances de découverte

3.1.1.1 Le cancer latent

La latence est le propre des formes périphériques révélées par une radiographie thoracique, effectuée lors des examens systématiques en médecine du travail ou bien lors de bilans préopératoires ou cardiologiques. Ces formes muettes et profondes ne sont pas de bon pronostic et correspondent souvent à des adénocarcinomes.

3.1.1.2 Les manifestations thoraciques

Les manifestations thoraciques sont fréquentes mais non spécifiques. L'interrogatoire peut trouver :

- une toux, qui est un des signes les plus fréquents, quasi constante en cas de cancer évolué. Elle est souvent négligée au début par le patient car rapportée à la bronchite chronique. Elle doit alerter par sa ténacité, sa répétition fréquente, son caractère quinteux, coqueluchoïde, pas forcément productif.

- L'hémoptisie peut être de tout type, mais au début il s'agit souvent de simples crachats muco-purulents striés de sang noirâtre. Elle est présente environ 1 fois sur 3 lors de la découverte du cancer.

- La dyspnée est rarement un signe révélateur. Elle doit faire suspecter, de même que le wheezing, soit une obstruction proximale, soit une forme évoluée.

Les syndromes pneumologiques, comme la pneumopathie aiguë, l'épisode bronchitique, la suppuration pulmonaire sont très fréquents car liés au retentissement pulmonaire de la lésion bronchique.

D'autres symptômes sont liés à une extension locorégionale du cancer: douleurs thoraciques, de mauvais pronostic car traduisant une atteinte pariétale ou pleurale ; épanchements pleuraux, parfois révélateurs.

3.1.1.3 Les manifestations extra-thoraciques

Les manifestations extra-thoraciques sont plus le fait de formes évoluées mais sont parfois révélées par :

- une dysphagie, une dysphonie et un hoquet qui traduisent un envahissement ou une compression médiastinale.
- une adénopathie sus-claviculaire ou cervicale basse qui peut être isolée.
- des douleurs radiculaires au niveau du membre supérieur qui se rencontrent dans le syndrome de Pancoast-Tobias qui associe une radiculalgie C8-D1, une ostéolyse des premières côtes due à l'envahissement du dôme pleural par une tumeur de l'apex pulmonaire et un syndrome de Claude Bernard-Horner défini par un myosis, un rétrécissement de la fente palpébrale et une énoptalmie.
- des syndromes paranéoplasiques qui peuvent précéder de plusieurs mois le diagnostic de cancer bronchique. L'hippocratisme digital, sans être spécifique du cancer bronchique, est souvent rencontré dans les carcinomes épidermoïdes tout comme l'hypercalcémie. Les

thrombophlébites paranéoplasiques sont volontiers atypiques dans leur siège, migratrices et plurifocales. Les principaux syndromes paranéoplasiques rencontrés au cours des CBNPC sont rapportés dans le tableau ci-dessous (Urban, 1995):

Généraux

- Fièvre (20 %)
- Anorexie-cachexie (30 %)

Ostéoarticulaires

- Hippocratisme digital (10 à 15 %), irréversible même si exérèse complète
- Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique (3 %), en partie réversible

Endocrines (réversibles en cas de traitement curatif)

- Hypercalcémie
- Gynécomastie
- Hypoglycémie
- Hyperthyroïdie, Cushing, Schwartz-Bartter

Neurologiques

- Polynévrite sensitivo-motrice de Wyburn-Mason
- Syndrome cérébelleux

Dermatomusculaires

- Polymyosite
- Dermatomyosite

Hématologiques

- Hyperleucocytose neutrophile
- Hyperéosinophilie
- Thrombocytémie
- Coagulation intravasculaire disséminée
- Endocardite
- Thrombophlébites récidivantes migratrices, vascularites nécrosantes

Cutanés

- Acanthosis nigricans, aspects papillomateux symétriques noir et rugueux.

Les signes d'altération de l'état général : amaigrissement, asthénie, anorexie, syndrome fébrile sont classiques mais non spécifiques. Ils signifient le plus souvent que la maladie est avancée.

L'interrogatoire précise par ailleurs le terrain, en particulier le tabagisme : durée, dose accumulée, âge de début, type de tabac ; les antécédents bronchopulmonaires et les signes fonctionnels. La perte de poids initiale et les critères de Karnofsky, détaillé dans le tableau ci-dessous, seront notés du fait de leur importante valeur pronostique.

Activité du malade	Critères de Karnofsky	
Activité normale	100	Asymptomatique
	90	Symptômes mineurs
	80	Légèrement limité
Incapable de travailler	70	Assume tous ses besoins personnels
	60	Assistance occasionnelle
	50	Assistance considérable mais alitement inférieur à 50% heures éveillées
Incapable de s'occuper de lui-même	40	Assistance médicale fréquente et confiné au lit plus de 50% heures éveillées
	30	Hospitalisation permanente nécessaire
	20	Alitement permanent
	10	Moribond
	0	Décédé

3.2.2 L'examen clinique

L'examen clinique est peu contributif. L'état général est d'ordinaire excellent au départ et son altération équivaut souvent à la présence de métastases. L'examen thoracique est fréquemment normal ; il recherche une douleur pariétale provoquée et apprécie la fonction respiratoire. L'examen extra-thoracique est très important : il participe à la recherche des signes d'extension.

Les principaux signes cliniques des cancers bronchiques non à petites cellules sont rapportés dans le tableau ci-dessous (Urban, 1995) :

Symptômes liés à la croissance d'une tumeur primitive endobronchique (centrale)

- Toux
- Hémoptysie
- Sifflement et stridor
- Dyspnée par obstruction
- Pneumonie (parfois par abcédation) par obstruction

Symptômes liés à la croissance d'une tumeur primitive périphérique

- Douleur par atteinte pleurale
- Toux
- Dyspnée par syndrome restrictif
- syndrome d'abcédation pulmonaire par excavation tumorale

Symptômes liés à l'extension régionale de la tumeur dans le thorax par contiguïté ou par métastases ganglionnaires régionales

- Dyspnée par compression trachéale
- Dysphagie par compression oesophagienne
- Dysphonie par paralysie du nerf récurrent gauche
- Dyspnée et élévation d'un hémidiaphragme par paralysie phrénique
- Syndrome de Claude Bernard-Horner par paralysie du sympathique
- Paralysie plexique, lyse costale, et syndrome de Pancoast-Tobias
- Syndrome veineux cave supérieur par compression ou atteinte veineuse
- Tamponnade ou trouble du rythme par lésion péricardique ou myocardique
- Pleurésie par obstruction lymphatique ou envahissement pleural
- Lymphangiose tumorale pulmonaire avec toux et dyspnée

3.2 Les examens biologiques et radiologiques

3.2.1 Les examens biologiques non spécifiques

Des anomalies biologiques importantes comme une hyperleucocytose, une hypoalbuminémie, une vitesse de sédimentation très élevée, une hypercalcémie, des phosphatases alcalines et des lactico-déshydrogénases très élevées sont des critères pronostiques péjoratifs et imposent la recherche de métastases latentes.

3.2.2 Les tests biochimiques

Actuellement, aucun test biochimique ne peut être utilisé avec satisfaction comme marqueur précoce de détection de cancer bronchique.

Cependant, le dosage de certains marqueurs tumoraux est utile si une thérapie active est envisagée, car leur élévation initiale permet un bon suivi évolutif jugeant de la réponse au traitement ou d'une éventuelle rechute de façon précoce. Les principaux marqueurs utilisés sont :

- l'ACE ou antigène carcino-embryonnaire. Un taux élevé prouve l'existence d'un cancer, en général assez évolué ;
- le CA 19-9 ou antigène carbohydrate. Son taux peut être élevé dans les cancers bronchiques mais serait plus spécifique des tumeurs digestives (Kleisbauer et al., 1984) ;
- le CA 15-3 est en faveur d'un cancer bronchique non à petites cellules ;
- la NSE ou neuron specific enolase est en faveur d'un cancer bronchique à petites cellules ;
- le CYFRA 21-1, fragment de kératine, possède un pouvoir de discrimination supérieur aux autres tests dans les cancers épidermoïdes avec une sensibilité de 0,63 et une spécificité de 0,96 pour un seuil de 3,6 ng/ml.

3.2.3 Les examens radiologiques

3.2.3.1 La radiographie thoracique

La radiographie pulmonaire doit être réalisée de face et de profil. Les images obtenues sont de deux sortes : évocatrices ou trompeuses.

a/ Images évocatrices

- L'opacité hilare ou juxtahilaire est l'aspect le plus fréquent des formes proximales et correspond souvent à un cancer épidermoïde. Elle est dense et homogène, de taille variable, à

limite interne confondue avec le médiastin, à limite externe arrondie, nette ou floue avec alors des prolongements en "pattes de crabe" au sein de la clarté relative du parenchyme pulmonaire. Cette opacité correspond à la tumeur elle même, associée à des adénopathies.

- L'atélectasie, secondaire à l'obstruction bronchique, est une opacité systématisée, dense, homogène, triangulaire à base externe, sans bronchogramme aérique. Elle s'accompagne de signes indirects d'atélectasie : attraction médiastinale, pincement intercostal et ascension diaphragmatique. Elle peut être étendue à tout un poumon, lobaire ou segmentaire ; alors le cliché de profil permet de préciser leur topographie.

- L'opacité périphérique isolée siège en plein parenchyme pulmonaire, de taille variable, dense, homogène, polylobée, à contours nets, parfois excavée.

- Les opacités périphériques étendues : foyers nodulaires, floconneux, bilatéraux et disséminés dans le parenchyme pulmonaire, sont une forme rare, évocatrice d'un cancer bronchiolo-alvéolaire.

b/ Images trompeuses

- Un cliché pulmonaire normal est observé chez 4 % des sujets symptomatiques.

- L'opacité ronde pseudo-kystique est régulière et parfaitement limitée.

- Une opacité parenchymateuse inhomogène, plus ou moins étendue, peut exister au cours d'épisodes infectieux fébriles.

- Un épanchement pleural de la grande cavité peut masquer une opacité parenchymateuse ; il est observé dans 8 à 15 % des cancers bronchiques.

- Une opacité excavée est observée dans 15 % des cancers non à petites cellules. Cette excavation est due à une nécrose centrale tumorale observée dans les cancers bronchiques non à petites cellules épidermoïdes. La plupart de ces opacités excavées ont une paroi épaisse et un contour interne anfractueux.
- Des adénopathies peuvent être le seul signe radiologique.
- L'emphysème obstructif ou hyperclarté systématisée liée à une sténose bronchique à clapet, stade inconstant et fugace avant l'obstruction complète, est rare.

3.2.3.2 La tomодensitométrie thoracique

La tomодensitométrie thoracique a une utilité diagnostique lorsque les clichés thoraciques et l'endoscopie bronchique sont normaux alors qu'un signe clinique fait évoquer le diagnostic de néoplasie bronchique ou qu'une analyse cytologique révèle un carcinome latent sur le cliché standard.

Cet examen précise l'existence d'adénopathies qui sont considérées comme suspectes d'envahissement tumoral lorsque leur diamètre dépasse 10 à 15 mm.

Cet examen est beaucoup plus sensible que la radiographie thoracique dans la détection précoce d'une récurrence notamment au niveau médiastinal.

C'est dans le bilan d'extension, développé ultérieurement dans ce chapitre, que la tomодensitométrie thoracique trouve sa meilleure indication.

3.2.4 La bronchoscopie

La fibroscopie bronchique est l'examen de base du diagnostic du cancer bronchique primitif. Elle permet de visualiser la tumeur, de préciser

son siège et son extension et surtout de faire des prélèvements biopsiques. Les complications sont rares : hypoxémie, saignement, rupture du matériel de prélèvement et les contre-indications sont exceptionnelles (Baldeyrou et al., 1982).

Lorsque la tumeur est visible, des prélèvements directs peuvent être effectués :

- la biopsie bronchique, que l'on réalise directement sur la zone manifestement néoplasique ou suspecte. Afin d'assurer un meilleur rendement, trois prélèvements au moins sont réalisés. Les biopsies précisent le type histologique de la tumeur.
- Le brossage bronchique, qui se pratique dans les bronches suspectes endoscopiquement. Il est suivi d'un étalement sur lame, immédiatement fixé dans un mélange alcool-éther et permet la réalisation d'un examen cytologique.
- Le lavage bronchique avec du sérum physiologique, qui est réalisé après la biopsie, permet une étude cytologique.

Lorsque la tumeur est invisible, des prélèvements indirects peuvent être réalisés comme les brossages distaux, le lavage bronchiolo-alvéolaire, la biopsie transbronchique ou encore la cytoponction transbronchique à l'aiguille.

C'est dans les formes proximales que la fibroscopie bronchique fournit les meilleurs résultats avec 90 % de positivité. Les aspects macroscopiques les plus classiques sont les bourgeons, les végétations et les sténoses.

Le bourgeon est l'aspect le plus fréquent, parfois bien lisse rose ou blanchâtre, mais plus souvent mûriforme, végétant, hémorragique spontanément ou au moindre contact, recouvert d'une fine et riche vascularisation, fréquemment nécrosé. Il nécessite une grande douceur

dans l'abord exploratoire. La probabilité de faire le diagnostic de cancer est très proche de 1 à partir de trois biopsies.

Les végétations ne permettent pas une biopsie facile, en particulier lorsqu'elles sont implantées sur les faces latérales de troncs bronchiques. Le brossage est alors très utile.

Les sténoses intrinsèques ou extrinsèques par compression d'origine médiastinale, pour lesquelles les biopsies à la pince sont difficiles, sont accessibles à des ponctions-aspirations transbronchiques à l'aiguille.

Dans tous les cas, une biopsie systématique de l'éperon proximal d'aval le plus proche de la lésion suspecte sera pratiquée et, au moindre doute, des biopsies de l'éperon trachéal ou du parenchyme à distance seront envisagées.

3.2.5 L'examen cytologique d'expectoration

Cet examen garde une très bonne valeur diagnostique mais n'est plus retenu comme examen de dépistage. Le risque de faux-positif est très faible, de l'ordre de 1 pour 1000, en cytologie bronchique lue par un œil entraîné (Bejui-Thivolet et al., 1992). Dans les formes périphériques, il est le seul examen positif dans 14 % des cas.

3.2.6 La ponction pulmonaire transthoracique

Cet examen est réalisé sous anesthésie locale et repérage tomodensitométrique (De Koster et al., 1992). Une aiguille à double canal est utilisée afin d'éviter le risque d'essaimage néoplasique sur le trajet de l'aiguille. Le pneumothorax étant fréquent et le risque hémorragique potentiellement fatal, ce geste n'est indiqué que chez des patients pour lesquels la bronchoscopie est non contributive et la thoracotomie à visée diagnostique et thérapeutique non indiquée. Elle est d'une haute spécificité mais sa sensibilité n'est que de 90 %.

3.3 L'histologie

L'examen histologique des biopsies permet d'affirmer le diagnostic de cancer bronchique primitif, de typer le cancer et de le classer en stade évolutif lorsqu'un traitement spécifique de la tumeur est envisagé.

3.3.1 Les classifications

La classification histopathologique des tumeurs bronchopulmonaires repose sur des descriptions histologiques types, obtenues selon des critères de microscopie optique standard, décrites et éditées par l'Organisation mondiale de la santé en 1981. Elle demeure le langage commun malgré l'existence d'autres classifications basées sur des moyens techniques modernes tels que la microscopie électronique, les études immunohistochimiques et la biologie moléculaire. Cette classification distingue les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, les carcinomes à petites cellules et les carcinomes à grandes cellules.

L'évaluation TNM ou "Tumor Node Metastasis", détaillée dans le tableau ci-dessous (Mountain, 1986), des cancers bronchopulmonaires comporte des éléments de cotation, issus de l'étude macroscopique des tumeurs. Elle permet d'établir un premier pronostic au terme du bilan diagnostique. Après chirurgie, cette classification peut être modifiée: on parle alors de classification pTNM.

T: extension tumorale directe	
TIS	Carcinome in situ.
T1	Tumeur dont le plus grand diamètre est égal ou inférieur à 3 cm, entourée de poumon ou de plèvre viscérale et sans atteinte endoscopique en amont d'une bronche lobaire.
T2	Tumeur de plus de 3 cm dans son plus grand diamètre, ou tumeur, quelle que soit sa taille, qui envahit la plèvre viscérale ou qui est associée à une atélectasie ou une pneumonie obstructive atteignant le hile mais dont l'étendue est inférieure à celle d'un hémithorax. A l'endoscopie, l'extrémité proximale de la tumeur doit rester à plus de 2cm de la carène.
T3	Tumeur, quelle que soit sa taille, qui s'accompagne d'une extension directe dans la paroi du thorax, au diaphragme, à la plèvre médiastinale ou au péricarde sans envahissement du cœur, des gros vaisseaux, de la trachée, de l'oesophage ou d'un corps vertébral. Tumeur siégeant dans une bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans envahissement carinaire.
T4	tumeur, quelle que soit sa taille, avec envahissement du médiastin ou atteinte du cœur, des gros vaisseaux, de la trachée, de l'oesophage, d'un corps vertébral ou de la carène Tumeur associée à une épanchement pleural tumoral dont la malignité est démontrée par un examen cytologique
N: extension ganglionnaire locorégionale	
N0	Pas de métastase ganglionnaire
N1	Métastases ou extension directe dans les ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux
N2	Atteinte métastatique des chaînes ganglionnaires médiastinales homolatérales à la tumeur
N3	Atteinte métastatique des chaînes ganglionnaires médiastinales et/ou hilaires controlatérales Métastases des ganglions sus-claviculaires et/ou cervicaux
M: métastases à distance	
M0	Pas de métastase
M1	Métastases viscérales ou ganglionnaires à distance

3.3.2 Les carcinomes épidermoïdes

Ils sont le plus souvent de siège central, localisé sur des bronches souches ou segmentaires ; certains sont à développement endobronchique prédominant (Dulmet-Bender et al., 1986).

Le diagnostic repose sur la découverte de ponts d'union intercellulaires ou de foyers de kératinisation. Selon la fréquence de rencontre de ces critères, la tumeur est dite peu, moyennement ou bien différenciée. Les formes peu différenciées seraient de plus mauvais pronostic.

La répartition de ces critères est très variable selon les territoires. Les cellules sont de grandes ou moyennes tailles, à contours polygonaux ou arrondis, cohésives formant des travées ou des lobules compacts. Les noyaux sont irréguliers à chromatine dense et mottée. Les atypies cytonucléaires sont en règle générale aisément trouvées. Dans les lobules tumoraux, les cellules présentent une maturation, dite kératosique, de la périphérie vers le centre. Le stroma est souvent le siège de réactions inflammatoires importantes.

Les lésions ne dépassant pas la membrane basale sont des carcinomes in situ (Woolner et al., 1984) ; lorsqu'il existe une micro-infiltration du chorion, il s'agit de carcinomes intramuqueux superficiels.

3.3.3 Les adénocarcinomes

Macroscopiquement, les adénocarcinomes sont surtout des tumeurs à développement parenchymateux, plus rarement des masses bronchiques proximales.

On distingue classiquement quatre sous-types d'adénocarcinomes souvent présents dans la même tumeur : acineux, papillaire, massif avec formation de mucus et bronchiolo-alvéolaire.

Actuellement, d'autres types de tumeurs glandulaires sont individualisés comme primitives pulmonaires et posent un problème majeur de diagnostic différentiel. C'est le cas des carcinomes à différenciation

entérique simulant une métastase d'un cancer d'origine colique (Tsao et al., 1991), de l'adénocarcinome d'aspect fœtal qui ressemblent aux tumeurs génitales de la femme ou du poumon fœtal au stade glandulaire (Manning et al., 1985) et des tumeurs d'aspect kystique à malignité frontière récemment décrites (Higashiyama et al., 1992).

Les critères pronostiques histopathologiques macroscopiques sont ceux de la classification TNM.

3.3.4 Les carcinomes à grandes cellules

Les carcinomes à grandes cellules ou CGC correspondent à des "carcinomes non à petites cellules" ne présentant pas en microscopie optique de signes de différenciation ou de sécrétion intracellulaire. Il existe deux variétés morphologiques : les formes à cellules claires et les formes à cellules géantes.

3.4 Le bilan d'évaluation préthérapeutique

3.4.1 L'état général

Le bilan de l'état général comporte tout d'abord une approche clinique. Un amaigrissement important et rapide, un indice de Karnofsky inférieur à 70 sont des critères pronostiques péjoratifs témoignant souvent de l'existence de métastases à rechercher lorsqu'elles ne sont pas patentes. Des anomalies biologiques imposent la même attitude. Ce bilan apprécie aussi l'état viscéral : recherche d'insuffisances cardiovasculaire, hépatique ou rénale qui compliqueraient nombre d'actes thérapeutiques. Les examens ORL et stomatologiques sont également systématiques tant pour l'éradication de foyers infectieux avant chirurgie ou chimiothérapie que pour la recherche d'un second cancer du fumeur.

3.4.2 L'état fonctionnel

Le bilan fonctionnel respiratoire, dont dépend la décision d'opérabilité, est à pratiquer dans des conditions ne risquant pas de sous-évaluer l'état réel du patient. La spirométrie et les gaz du sang artériels sont les premiers examens à réaliser. Le but est de déterminer le degré de résection parenchymateuse possible pour un patient donné, de détecter les patients dont la fonction respiratoire pourra être améliorée par un traitement médical et une kinésithérapie respiratoire, et d'identifier les facteurs de risque de morbidité et de mortalité postopératoires.

La réalisation de scintigraphie de perfusion et de ventilation pulmonaire est utile pour préciser la fonction séparée des deux poumons en cas de déficit respiratoire majeur. En effet, pour être à l'abri des complications postopératoires immédiates, on estime qu'il est nécessaire que le VEMS prévisible du poumon restant après pneumonectomie soit au minimum de un litre. De plus, la scintigraphie de perfusion a l'avantage de détecter des anomalies de perfusion même dans des territoires encore ventilés. L'existence d'une hypercapnie, supérieure à 40 mmHg est associée à la survenue de complications postopératoires nécessitant une ventilation assistée postopératoire et représente une contre-indication habituelle à la lobectomie ou à la pneumectomie.

3.4.3 L'état d'extension

Le bilan d'extension de la pathologie cancéreuse, détaillé dans le tableau ci-dessous, a fait l'objet d'un texte de consensus lors d'une réunion de la Société de Pneumologie de Langue française de janvier 1992.

Examen	Recherche d'extension	Indication	Remarques
Examen clinique	- locorégionale - métastases	- systématique	/
Radiographie standard face et profil	- locale - médiastinale - pleuropariétale	- systématique - systématique - systématique	/
Endoscopie bronchique	- locale - médiastinale - parenchymateuse - métastatique	- systématique - facultative - facultative	/
TDM thoracique et surrénales	- locale - médiastinale - pleuropariétale - surrénales	- systématique - systématique - systématique	Ponction surrénalienne parfois indiquée car fréquence des adénomes bénins
IRM thoracique	- thoracique	- discutée	Pour les cancers de l'apex, meilleur apport que la TDM
Fibroskopie oesophagienne	- médiastinale	- facultative	Si dysphagie ou atteinte de la face postérieure de la trachée ou de la bronche souche gauche
Echoendoscopie oesophagienne	- médiastinale	- facultative	En cours d'évaluation (explore le N du TNM)
Médiastinoscopie	- médiastinale	- facultative et discutée	Détecter les N3 vrais, limiter les faux N3, préciser les N2 inextirpables
- Ponction pleurale - Biopsie pleurale - Pleuroscopie	- métastatique - métastatique - métastatique	- systématique - systématique - discutée	- Si épanchement pleural - Si cytologie négative et opérable - Si biopsie négative et opérable
Echographie ou TDM abdominale	- métastatique	- discutée	Echo + TDM surrénales ou TDM abdominale
TDM cérébrale	- métastatique	- discutée	Si signes d'appel ou systématique notamment pour les adénocarcinomes
IRM cérébrale	- cérébrale	- discutée	Si doute clinique non confirmé à la TDM ou avant neurochirurgie
Radiographies osseuses	- métastatique	- facultative	Centrées sur zones douloureuses ou hyperfixantes en scintigraphie
Scintigraphie osseuse	- métastatique	- facultative	Si signes d'appel car nombreux faux positifs

4 TRAITEMENT

Le traitement repose sur la chirurgie en premier lieu si la résection de la tumeur peut être complète, pour un patient en bon état général. La chirurgie consiste en une lobectomie ou une pneumectomie avec curage ganglionnaire médiastinal afin de préciser l'envahissement ganglionnaire.

La chimiothérapie repose sur des médicaments efficaces en monothérapie et susceptibles d'agir en synergie. Elle se justifie pendant la période post-opératoire, en cas d'envahissement médiastinal. Dans les

carcinomes non à petites cellules, les taux de réponse partielle sont de l'ordre de 30 % avec les meilleurs associations et la survie ne dépasse pas 40 semaines en moyenne dans les formes métastatiques. Les médicaments les plus employés sont le cisplatiniun, la vindésine, l'ifosfamide, la mitomycine, l'étoposide, la bléomycine et le cyclophosphamide.

La radiothérapie est un traitement local, indiqué dans les cancers de stade I inopérables, ceux du stade IIIB inopérables et pendant la période postopératoire en fonction de l'extension tumorale. Elle fait appel à des rayonnements de haute énergie à des doses de 45 à 60 Gy sur le médiastin et la tumeur. L'administration se fait en 20 à 30 séances sur une durée de 5 à 6 semaines. Des complications peuvent survenir à type d'oesophagite, pneumonie radique ou infectieuse.

Chapitre 5 : MALADIE PROFESSIONNELLE

1 DEFINITION

Une maladie est dite professionnelle si elle est la conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique, biologique, ou si elle résulte de conditions dans lesquelles l'activité professionnelle est exercée de façon habituelle.

De nombreux facteurs compliquent la recherche de l'origine professionnelle de la maladie notamment le nomadisme professionnel, la multitude des produits manipulés, ainsi que le délai d'apparition des symptômes.

Pour lever ces difficultés, le droit à réparation se fonde d'une part, sur un système de présomption tenant compte des critères médicaux et techniques assortis de critères administratifs prévus dans des tableaux, et d'autre part, sur un système de preuves dont l'appréciation revient au Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles ou CRRMP institué par la loi du 27 janvier 1993.

2 ASPECTS REGLEMENTAIRES

2.1 La présomption d'origine

Toute affection répondant aux conditions spécifiées dans un tableau annexé au Code de la Sécurité Sociale est systématiquement présumée

d'origine professionnelle. Dès l'instant où ces conditions sont remplies, l'assuré n'a pas à apporter la preuve que l'affection qu'il présente est imputable à son activité professionnelle. Cependant, l'organisme d'assurance peut détruire la présomption d'origine en apportant la preuve que la maladie a une origine totalement étrangère au travail.

2.2 Les tableaux

Le système des tableaux est en vigueur depuis 1919. Après avis du Conseil supérieur de la prévention des risques professionnels, les tableaux sont créés et modifiés par décret, au fur et à mesure de l'évolution des techniques et des progrès des connaissances médicales. Leur rédaction est rigoureuse puisque chaque terme s'impose.

La composition des tableaux est uniforme. Chaque tableau comporte un intitulé définissant une maladie ou un agent responsable des troubles, et deux autres colonnes précisant, d'une part, le délai de prise en charge, et d'autre part, une liste, limitative ou indicative, des travaux susceptibles de provoquer l'affection en cause.

2.3 Le délai de prise en charge

Le délai de prise en charge est la période pendant laquelle la maladie professionnelle peut être prise en considération. Il correspond au délai maximal entre la cessation d'exposition au risque et la première constatation médicale de la maladie.

2.4 La durée d'exposition au risque

La durée d'exposition au risque est exigée par certains tableaux selon le principe que la présomption d'origine ne peut s'appliquer pour une exposition très brève à un risque donné.

3 MODES DE RECONNAISSANCE D'UNE MALADIE PROFESSIONNELLE

3.1 Application du 2^e alinéa de l'article L 461-1 du Code de la Sécurité Sociale

Si toutes les conditions médicales et administratives d'un tableau sont remplies, l'affection est alors présumée d'origine professionnelle et est prise en charge au titre de la législation du travail.

3.2 Application du 3^e alinéa de l'article L 461-1 du Code de la Sécurité Sociale

Lorsque la maladie est désignée dans un tableau et lorsqu'il est établi qu'elle est directement causée par le travail habituel de la victime, même si une ou plusieurs conditions administratives prévues au tableau ne sont pas remplies, le Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles peut, après avis motivé, reconnaître l'origine professionnelle de la maladie.

3.3 Application du 4^e alinéa de l'article L 461-1 du Code de la Sécurité Sociale

Lorsqu'elle n'est pas désignée dans un tableau mais qu'il est établi qu'elle est essentiellement et directement causée par le travail habituel de la victime et qu'elle entraîne le décès ou une incapacité permanente d'un taux au moins égal à 66,66 %, le Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles peut, après avis motivé, reconnaître l'origine professionnelle de la maladie.

4 DECLARATION D'UNE MALADIE PROFESSIONNELLE

4.1 Les obligations de la victime

La victime doit déclarer à son initiative la maladie professionnelle au moyen d'un document normalisé à remettre à la Caisse primaire d'assurance maladie habituelle.

A cette déclaration, doivent être annexés le certificat médical ainsi que l'attestation de salaire fournie par l'employeur.

Classiquement, la déclaration doit être faite dans un délai de 15 jours après la cessation du travail ou dans un délai de 3 mois à compter de la date d'entrée en vigueur de modifications ou d'adjonctions apportées aux tableaux.

4.2 Les obligations du médecin

Le médecin doit établir et remettre à l'assuré le certificat médical indiquant la nature de la maladie et notamment les manifestations constatées pouvant être imputées au risque professionnel, ainsi que les suites probables.

4.3 Les obligations de la Caisse primaire d'assurance maladie

La Caisse doit adresser une copie de la déclaration et du certificat médical initial à l'Inspection du travail.

Le double de la déclaration de maladie professionnelle, adressé par l'assuré à la caisse primaire, est envoyé à l'employeur qui est ainsi informé officiellement et peut prendre des mesures de prévention.

La Caisse doit remettre à la victime une feuille de soins pour qu'elle puisse bénéficier du paiement direct des prestations.

A compter de la date de réception de la déclaration de maladie professionnelle, la Caisse dispose d'un délai de 60 jours pour contester le

caractère professionnel de la maladie. Elle vérifie le respect des conditions administratives par un questionnaire envoyé à l'employeur et à la victime ou par une enquête dite "administrative" auprès des intéressés.

La Caisse soumet obligatoirement pour avis le dossier au service médical. Le médecin-conseil vérifie le diagnostic invoqué en indiquant si la maladie présentée figure aux tableaux. Cet avis se fait par examen clinique du malade avec l'aide de tout document paraclinique concernant l'affection.

Au terme de cette analyse, si toutes les conditions sont remplies, l'affection est présumée d'origine professionnelle et est prise en charge au titre du 2^e alinéa de l'article L 461-1 du Code de la Sécurité Sociale.

Dans le cas où le dossier relève du CRRMP, le médecin-conseil rédige un rapport circonstancié sur la pathologie présentée et sur ses causes probables.

5 LE SYSTEME COMPLEMENTAIRE

5.1 La loi 93-121 du 27 janvier 1993

Cette loi a créé le système complémentaire de reconnaissance des maladies professionnelles. Ce dispositif est complémentaire de celui qui existe depuis 1919 avec les tableaux. Il a pour objectif d'apporter un aménagement à une réglementation stricte qui ne tient pas compte des personnes se trouvant dans une situation limite.

5.2 Les attributions du CRRMP

Le CRRMP est sollicité dans deux circonstances : applications du 3^e alinéa et du 4^e alinéa de l'article L 461-1 du Code de la Sécurité Sociale, pour reconnaître l'origine professionnelle de la maladie.

Le Comité donne un avis motivé qui s'impose aux Caisses et ce dans un délai de 4 mois, porté à 6 mois si des examens et enquêtes complémentaires sont nécessaires.

5.3 Le CRRMP

5.3.1 Sa composition

Le Comité se compose de trois médecins :

- le médecin-conseil régional ou son représentant,
- le médecin inspecteur régional du travail ou son représentant,
- un Professeur d'Université-praticien hospitalier, ou un praticien hospitalier particulièrement qualifié en matière de pathologie professionnelle.

Des suppléants sont nommés pour 4 ans par le Préfet de Région.

5.3.2 Son fonctionnement

Un secrétariat permanent du Comité régional est assuré par l'échelon régional du service médical de la Caisse nationale d'assurance maladie.

Chaque année, le Comité établit un rapport d'activité destiné en particulier au ministère chargé de la Sécurité Sociale. Ce document est également soumis au Conseil supérieur de prévention des risques professionnels afin qu'il puisse en exploiter les informations et faire évoluer les tableaux des maladies professionnelles.

5.3.3 Ses missions

Le CRRMP a une double mission :

- il doit rendre un avis motivé sur le lien de causalité entre une maladie ne relevant pas, stricto sensu, des tableaux de maladies

professionnelles et le travail habituel de la victime qui en revendique la reconnaissance professionnelle ;

- il a une mission d'ordre médical qui porte sur les causes et la genèse d'une maladie, c'est-à-dire la mise en évidence des mécanismes de pathogenèse spécifiques au cas examiné.

5.4 La procédure de reconnaissance du système complémentaire

La saisine du CRRMP ne nécessite pas de démarche de la part de la victime dès lors qu'elle relève des conditions prévues par les alinéas 3 ou 4 de l'article L 461-1 du Code de la Sécurité Sociale, et que la demande initiale est faite dans le cadre habituel.

La victime est simplement informée que sa demande de maladie professionnelle nécessite une procédure particulière.

5.5 Le dossier présenté au CRRMP

Le dossier constitué par la Caisse doit comprendre :

- une demande motivée de reconnaissance signée par la victime, ou ses ayants droit, et un questionnaire, rempli par un médecin choisi par la victime, documents dont les modèles sont fixés par arrêté ;
- un avis motivé sur la maladie et la réalité de l'exposition, établi par le médecin du travail ;
- un rapport circonstancié décrivant chaque poste de travail occupé par la victime, établi par l'employeur ;
- les conclusions des enquêtes conduites par les caisses compétentes ;
- le rapport médical et, le cas échéant, le rapport d'évaluation du taux d'incapacité permanente établi par le service médical.

La victime, ses ayants droit et son employeur peuvent déposer des observations qui sont annexées au dossier.

Seules les communications administratives sont communicables de plein droit à la victime, ses ayants droit et son employeur.

6 CONSEQUENCES DE LA RECONNAISSANCE

La reconnaissance d'une maladie professionnelle entraîne pour le salarié l'octroi des avantages suivants.

6.1 De la part de la Sécurité Sociale

La date de première constatation médicale marque le point de départ de la prise en charge à 100 % des consultations, des soins et autres frais en rapport avec l'affection. Cette prise en charge s'arrête à la date de guérison.

En cas d'arrêt de travail, des indemnités journalières sont attribuées.

En cas de séquelles, un taux d'IPP est attribué, permettant un versement d'un capital ou d'une rente selon que le taux est inférieur ou supérieur à 10 %.

Dans le cas d'un taux d'IPP supérieur à 66,66 %, la Caisse peut attribuer une incapacité totale de travail.

6.2 De la part de la Commission technique d'orientation et de reclassement professionnel

La reconnaissance du statut de travailleur handicapé peut être effectuée le cas échéant.

La reconnaissance d'une maladie professionnelle par la Caisse primaire d'assurance maladie permet une relative priorité pour l'obtention d'un reclassement.

6.3 De la part de l'employeur

Si une inaptitude professionnelle résulte d'une maladie professionnelle reconnue, l'employeur doit proposer, dans la mesure du possible, un reclassement dans l'entreprise. En cas d'impossibilité, le salarié est licencié avec des indemnités de licenciement plus élevées.

Chapitre 6 : CAS CLINIQUE

1 HISTOIRE DE LA MALADIE

Il s'agit d'une femme de 54 ans ayant consulté son médecin traitant en décembre 1991 pour une "douleur violente de la hanche gauche". Dans ses antécédents, on ne retrouve qu'une mastose découverte en 1977 et aucun facteur de risque, notamment pas de tabagisme.

Lors de la consultation, l'interrogatoire retrouve une douleur lombaire irradiant en ceinture mise en évidence à l'examen clinique.

L'échographie abdominale révèle des images suspectes du rein gauche.

Le scanner abdominal réalisé conclut en faveur d'un cancer du rein gauche.

Le 27 décembre 1991, la patiente subit une néphrectomie gauche.

L'examen histologique de la pièce opératoire conclut à un carcinome épidermoïde primitif sans envahissement veineux ni ganglionnaire métastatique, développé à partir d'un kyste excréto-urinaire dont la plus grande partie est en métaplasie malpighienne avec des lésions de carcinome in situ.

En complément de l'intervention chirurgicale, la patiente subit de février à mars 1992 une radiothérapie de la loge rénale gauche à raison de 45 Gy en 25 séances.

Une surveillance clinique, radiologique et biologique est effectuée tous les six mois.

Au cours des bilans systématiques des trois premières années, l'examen clinique met en évidence :

- une douleur persistante au niveau de la cicatrice de lombotomie pour laquelle l'hypothèse d'un névrome est retenue ;
- en mai 1993, une hypertrophie de la clavicule gauche, douloureuse pendant six mois, pour laquelle une radiographie standard et une scintigraphie osseuse sont prescrites. La première montrait de petites géodes et la seconde une hyperfixation de type pagétique retrouvée sur les examens ultérieurs.

- la persistance de douleurs du rachis lombaire, de type mécanique. Une radiographie standard du rachis dorsal et lombo-sacré réalisée en juin 1992 montrait une déminéralisation diffuse sans image en foyer. Une scintigraphie, réalisée en mai 1993 et ultérieurement, montrait une hyperfixation au niveau de la vertèbre D11. Un scanner thoraco-abdominal, effectué en mars 1994, montrait un discret tassement du plateau supérieur de D11 sans image suspecte.

Une échographie abdominale et pelvienne, réalisée en décembre 1993, montrait un utérus augmenté de volume et un kyste de l'ovaire droit pour lesquels une coelioscopie est pratiquée en février 1994. Au cours de cette intervention, une ovariectomie droite et une hystérectomie sont réalisées.

L'examen histologique des pièces opératoires met en évidence de nombreux myomes, une formation kystique dans l'ovaire droit à contenu hémorragique sans aucune prolifération maligne.

Dans le but de surveiller la totalité de la voie excrétrice, une urographie intraveineuse est réalisée en septembre 1994. Elle montre une hypertrophie compensatrice du rein droit et l'intégrité du reste des voies excrétrices.

A la consultation de mai 1995, la patiente présente un syndrome bronchique évoluant depuis deux mois et une dyspnée d'apparition récente.

La radiographie pulmonaire montre un trouble de ventilation apical droit.

Le scanner thoraco-abdominal, effectué début juin, montre une formation macro-nodulaire de l'apex pulmonaire droit.

La fibroscopie bronchique montre un bourgeon endoluminal au niveau de la bronche souche droite ; des biopsies sont réalisées sur le bourgeon visible.

L'examen histologique conclut à un carcinome épidermoïde bien différencié et kératinisé à point de départ de la bronche souche droite.

Dans le cadre du bilan d'extension, le scanner cérébral ne montre pas de localisation secondaire et les dosages des marqueurs tumoraux spécifiques ACE, CA 125, SCC et NSE sont normaux.

Les explorations fonctionnelles respiratoires réalisées font apparaître un syndrome restrictif sans obstruction bronchique : VEMS 1,25 l ; CV 2 l ; VEMS/CV 75,5. La scintigraphie de perfusion montre une exclusion totale du poumon droit.

Le 29 juin 1995, la patiente subit une pneumectomie droite associée à un curage ganglionnaire médiastinal.

La pièce opératoire porte un bourgeon tumoral bronchique obstruant la bronche souche, glissant dans la bronche apicale et s'étendant sur 3 cm de diamètre et une masse tumorale apicale sous pleurale de 3 cm de diamètre adhérente à la plèvre.

Le tableau histologique est identique sur les deux tumeurs et répond à un épithélioma épidermoïde bien différencié et mature avec envahissement pleural et ganglionnaire (T3N2).

L'examen clinique post-opératoire montre un syndrome de Claude Bernard-Horner droit, secondaire à une lésion per-opératoire du nerf sympathique.

Une irradiation de la région sus-claviculaire droite est réalisée trois mois plus tard à la dose de 50 Gy.

2 EVOLUTION CLINIQUE

Deux mois plus tard, l'examen clinique montre des douleurs brachio-céphaliques et scapulaires droites de type mécanique. Des radiographies du rachis cervical et de la clavicule droite ainsi qu'une scintigraphie osseuse ne montrent pas d'argument en faveur de localisation secondaire.

En décembre 1995, une hospitalisation de dix jours est nécessaire pour explorer des douleurs de désafférentation aiguës du bras droit. L'IRM du rachis dorsal réalisée montre un aspect de tassement cunéiforme de T5. Le scanner du corps vertébral de D5 montre un aspect évoquant un tassement de type porotique avec enfoncement du plateau vertébral supérieur. La densité apparaît globalement diminuée avec une forte dégénérescence adipeuse de l'os spongieux. Il n'y a pas de plage de densité tissulaire intra-osseuse, ni de rupture localisée de la corticale osseuse, ni d'atteinte des parties molles péri-vertébrales ni de modification de l'espace épidual.

En mars 1996, la patiente présente des douleurs thoraciques aiguës. Le scanner dorsal montre l'existence d'un tassement en galette du corps vertébral de D8 sans érosion corticale périphérique ni envahissement des parties molles para-vertébrales. Ces arguments radiologiques associés à un dosage normal du marqueur spécifique tumoral CYFRA 21-1 orientent plutôt vers un tassement ostéoporotique.

La persistance de douleurs insomniantes du bras nécessite une hospitalisation de mai à juin dans un service de traitement de la douleur. L'examen clinique montre une amyotrophie complète du bras ainsi qu'une scoliose. Une rééducation est entreprise avec stage en piscine.

En septembre 1996, une ostéodensitométrie montre des images d'ostéoporose sévère touchant l'os cortical et l'os trabéculaire. Les marqueurs tumoraux sont augmentés : SCC à 5,4 µg/l (N : <2 µ/l) et CYFRA 21-1 à 7,2 ng/ml (N : <3,3 ng/ml).

En octobre 1996, les bilans biologique et radiologique sont perturbés : hypercalcémie (2,6 g/l), hyponatrémie, syndrome inflammatoire (CRP à 112) et marqueurs tumoraux augmentés ; le scanner thoraco-abdominal retrouve une masse tumorale du sommet pulmonaire droit avec ostéolyse du corps vertébral de D1 qui évoque une reprise néoplasique dans le foyer de pneumectomie.

Une chimiothérapie est prescrite (Navelbine*) : la première séance étant mal tolérée, le traitement est interrompu.

La patiente est décédée à son domicile en décembre 1996.

3 ANTECEDENTS PROFESSIONNELS

La patiente, qui avait un CAP de couture, a travaillé toute sa vie comme opératrice dans une entreprise de fabrication de matériel opto-électronique de haute technologie.

De 1960 à 1974, la patiente a travaillé à la fabrication de grands écrans, dont le produit final est utilisé en vision nocturne. Elle manipulait, sans masque, une poudre contenant du cadmium et du béryllium (rapport Cd/Be : 150).

De 1974 à 1989, la patiente a travaillé à la fabrication d'écrans plus petits. Son travail correspondait à une succession d'opérations, nécessitant la manipulation d'une poudre à base de cadmium et d'un écran: décantation, pesée et sédimentation, séchage et grattage, contrôle de l'écran, laquage, aluminure, recuit de l'écran et contrôle. La salle où travaillait la patiente regroupait trois postes de travail.

Le premier comprenait la pesée et la sédimentation réalisées 4 à 5 fois par jour. La tâche de l'opératrice consistait à nettoyer avec de l'acide sulfo-chromique des fibres après métallisation et récupération de celles-ci. Elle préparait ensuite une solution à base d'eau oxygénée et de silicate. Puis, elle réalisait la pesée de 400 mg de poudre : la poudre,

dont la granulométrie était inférieure 5 μm , était prise dans un récipient à l'aide d'une spatule et déposée dans du papier aluminium, placé préalablement sur une balance électronique, afin de faciliter les manipulations ultérieures. Après avoir traversé la salle, l'opératrice versait la poudre dans la cornue contenant la solution préparée précédemment ; puis le papier aluminium était jeté à la poubelle. L'opératrice plaçait ensuite la cornue sur le générateur d'ultrasons et versait son contenu au travers d'un filtre pour réaliser la sédimentation sur l'écran.

Le deuxième poste de travail concernait le séchage et le grattage. Après la sédimentation, l'écran devait être séché. A l'aide de pinces, l'opératrice saisissait l'écran, le rinçait à l'eau désionisée. Après une centrifugation de quelques secondes sur un tour, l'opératrice, munie de gants, grattait avec un pinceau le surplus de poudre sur la collerette de l'écran. Après un contrôle aux rayons ultraviolets, l'opératrice positionnait une réglette, essuyait la fibre, aspirait l'eau dans la collerette de l'écran et mettait l'écran dans une étuve.

Enfin, le troisième poste de travail concernait le contrôle. A ce stade, l'écran est séché et l'adhérence de la poudre sur l'écran doit être satisfaisante. L'opératrice effectuait successivement un soufflage à l'azote, un grattage réalisé sous binoculaire à l'aide d'une pointe métallique pour éliminer les particules, un soufflage et un stockage sur support ; si l'écran est mauvais après cette opération, l'écran est recyclé. A l'aide d'un pinceau, l'opératrice enlevait alors la poudre ; la fibre est ensuite séchée sous azote puis stockée dans une étuve. Si l'écran s'avère mauvais deux fois de suite, il est repris en polissage.

De 1989 à 1991, la patiente a travaillé au montage d'un appareil photomultiplicateur.

4 RECHERCHE ETIOLOGIQUE ET CONSEQUENCES

Devant le type histologique de la tumeur d'origine rénale et en l'absence de facteur de risque classique, le cancérologue évoque en 1992 la manipulation de produits toxiques. Avisé, le médecin du travail demande à l'employeur la liste des produits manipulés au poste de travail occupé par la patiente. Aucun des produits mentionnés : acide fluorhydrique, gluconate de sodium, sulfate de potassium et silicate de potassium, n'est cancérigène.

En 1995, l'histologie identique de la tumeur pulmonaire incite le cancérologue à contacter à nouveau le médecin du travail qui entreprend en juin 1995 une visite des lieux de travail où notre patiente était anciennement exposée. Le compte-rendu note l'absence de protection individuelle et de ventilation de la pièce ; la présence d'une aspiration à la source est jugée insuffisante. Les fiches de données de sécurité des produits toujours utilisés sont fournies et révèlent la présence de sulfure de cadmium en quantité importante et celle de béryllium à l'état de traces. L'employeur et les salariés sont alors avertis des risques dus à la manipulation du cadmium. Le médecin du travail recommande en Juillet 1995 le port de protections individuelles et le travail en vase clos aux postes à risque. Par ailleurs, en octobre 1995, des contrôleurs de sécurité de la CRAM font des prélèvements d'atmosphère aux postes de travail concernés. Malgré le caractère négatif des résultats, des mesures de prévention sont instaurées telles que la mise en place de hottes, l'aspiration et la captation de poussières à la source.

Les résultats des prélèvements, effectués sur la patiente en décembre 1995, sont les suivants :

- cadmium dans le sang total = 22 µg/l (normale : < 10 µg/l) ;
- cadmium dans les urines = 3,5 µg/l soit 7,35 µg éliminés en 24 heures, diurèse de 2,1l (normale : < 10 µg/24 heures).

En 1994, le médecin du travail signe l'inaptitude au poste de travail de cette patiente, arrêtée pour longue maladie depuis deux ans. En décembre 1994, la patiente est licenciée.

Dans le cadre d'une éventuelle réparation, la patiente fait, en octobre 1995, une demande de reconnaissance de maladie professionnelle auprès de la CPAM dont elle dépend. En application du 4^e alinéa de l'article L461-1 du Code de la Sécurité Sociale, le CRRMP émet, en octobre 1996, un avis favorable sur l'origine professionnelle de la néoplasie pulmonaire.

Chapitre 7 : DISCUSSION

La cancérogénicité du cadmium n'est pas mentionnée dans le tableau N°61 du régime général correspondant aux maladies professionnelles relatives à ce métal et à ses composés ; c'est pourquoi, le Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles a été sollicité. En application du 4^e alinéa de l'article L 461-1 du Code de la Sécurité Sociale, l'origine professionnelle de la pathologie pulmonaire de notre patiente a été reconnue et le cadmium a été incriminé dans la survenue de ses deux cancers primitifs, histologiquement identiques.

Parmi les différents types de cancers du rein chez l'adulte, le carcinome épidermoïde est une forme particulièrement rare. Par contre, dans les cancers bronchiques non à petites cellules, il correspond à une forme fréquente qui, selon certains auteurs, est fortement liée au tabagisme (Benhamou et al., 1993).

Dans le cas de notre patiente, les différentes analyses anatomopathologiques ont confirmé l'origine primitive des tumeurs ainsi que la similitude de leur forme histologique.

Quant aux causes de la maladie, comme l'interrogatoire n'a pas mis en évidence de facteur de risque, notamment le tabagisme, l'ensemble de ces données a donc orienté la recherche étiologique vers une origine toxicologique. Après plusieurs mois d'investigations, l'enquête s'est focalisée sur l'environnement professionnel de notre patiente. Considérant le poste de travail décrit dans le chapitre précédent, il apparaît que notre

patiente s'est trouvée exposée à la poudre lors de différentes tâches : mise en suspension des particules les plus fines à partir d'une poudre initiale, pesée et grattage des excès de poudre. Son activité professionnelle ayant toujours été réalisée dans un milieu confiné sans protection respiratoire ni système d'aspiration efficace, divers composés furent probablement présents au niveau bronchopulmonaire, à des doses variables, faibles, mais cumulatives avec le temps.

Cette personne était, en fait, exposée depuis le début de sa carrière à de nombreuses substances chimiques, dont deux sont actuellement reconnues comme cancérogènes : le béryllium et le cadmium. Ces produits étaient manipulés sous forme de poudre qui contenait des traces infimes de béryllium et des quantités importantes de sulfure de cadmium. Dans le dossier étudié, il apparaît que le rôle du béryllium n'a pas été pris en compte dans la survenue des pathologies tumorales du fait de sa très faible proportion dans la poudre.

Or, le béryllium est un cancérogène pulmonaire pour l'homme (Boffetta, 1993). Son absorption dans l'organisme se fait essentiellement par les voies respiratoires. Par contre, son métabolisme au niveau pulmonaire n'est pas complètement élucidé malgré le rôle connu de certains facteurs comme la solubilité du composé, sa surface et sa composition. Initialement, le béryllium est retenu au niveau des poumons et le passage dans la circulation sanguine s'avère faible. Cette petite part s'accumule dans le foie puis dans les os ; son élimination est urinaire. En raison de la faible clairance pulmonaire et des stockages hépatiques et osseux, les taux sanguins et urinaires ne peuvent être corrélés valablement à l'exposition (Maillard et Falcy, 1993).

Concernant les mécanismes de la toxicité du béryllium au niveau cellulaire et moléculaire, des auteurs ont montré que les ions Be^{2+} inhibent l'activité à la fois de phosphatases et de kinases dans des cellules hépatiques de

rats (Cummings et al., 1982). En 1991, Skilleter et al. ont montré que des concentrations de l'ordre de 50 μM de béryllium modifient la synthèse de l'ADN et la division cellulaire sans avoir d'effet sur l'expression de *c-myc*. Le béryllium et ses composés entraînent des mutations géniques ponctuelles, *in vitro*, à la fois dans des micro-organismes et dans des cellules de mammifères. Ils induisent également des aberrations chromosomiques *in vitro*, notamment sur des lymphocytes humains, et se lient à l'ADN et aux protéines nucléaires. Le béryllium inhibe aussi la polymérisation des microtubules et provoque des transformations cellulaires. Dans plusieurs espèces animales, il s'avère cancérigène par voie respiratoire seulement. Par exemple, l'inhalation de béryllium métal induit des tumeurs pulmonaires bénignes et malignes chez des rats sans mettre en évidence de mutations au niveau de *K-ras* et *p53* (Finch et al., 1996). Chez l'Homme, une augmentation des aberrations chromosomiques et des échanges de chromatides-soeurs a été notée sur des lymphocytes, mais les résultats d'études épidémiologiques mettent en évidence une augmentation modérée de l'incidence du cancer bronchique chez les sujets exposés, plus accentuée chez ceux ayant présenté une béryllose aiguë (Steenland et al., 1991). Cependant, des autopsies réalisées à partir de trente sujets morts de béryllose n'ont pas mis en évidence de cas de cancer pulmonaire (Williams, 1996).

Bien que le béryllium soit un cancérigène de classe I, les éléments de la littérature précitée, en particulier les données épidémiologiques et les mécanismes d'action non élucidés actuellement, semblent insuffisants pour retenir la responsabilité de ce métal dans la survenue des pathologies tumorales de notre patiente.

Quant au cadmium, son rôle cancérigène est difficile à établir en pratique car il est souvent associé à d'autres métaux tels que le zinc ou le plomb. Le tabac peut aussi intervenir comme co-cancérigène dans la

survenue de cancers bronchopulmonaires. Cependant, des études expérimentales chez l'animal portant sur l'association de plusieurs composés du cadmium avec un cancérogène connu ont mis en évidence une augmentation de la survenue de tumeurs. Ainsi, à partir d'un ensemble de travailleurs d'une usine de cadmium, des auteurs ont mis en évidence une tendance significative au risque de cancer du poumon lors d'exposition simultanée à l'oxyde de cadmium et au trioxyde d'arsenic. Ces mêmes auteurs suggèrent aussi que le sulfure et le sulfate de cadmium sont moins cancérogènes que les deux composés précédents (Sorahan et Lancashire, 1997). Par ailleurs, d'autres auteurs ont montré que des concentrations de cadmium et de nickel dans le sang étaient plus élevées chez des personnes ayant un cancer que chez les sujets témoins, concluant que des taux anormaux indiqueraient une exposition à ces métaux (Tarik et al., 1995).

Dans le cas de notre patiente, la concentration de cadmium dans le sang correspondait au double de la valeur normale ce qui est un argument positif en faveur de l'hypothèse d'une exposition à ce métal ; la concentration du béryllium n'a pas été recherchée, mais l'hypothèse d'une action synergique avec le cadmium ne peut être écartée même si les mécanismes n'en sont pas élucidés.

Quant à la maladie et son mécanisme, la cancérogenèse bronchique présente des particularités, notamment dans ses mécanismes. Il est communément admis, d'une part, que la cancérogenèse est un processus multiétape non spécifique à l'appareil respiratoire et, d'autre part, que le cancer épidermoïde procède de la dysplasie progressive de zones de métaplasie malpighienne. La métaplasie malpighienne est un phénomène fréquent de l'arbre trachéobronchique, notamment au niveau des zones de turbulence du flux aérien comme les éperons bronchiques. Elle se caractérise par le remplacement de l'épithélium cylindrique cilié mucipare

pseudostratifié en un épithélium épidermoïde pluristratifié. Elle représente un type de réponse commun à de nombreuses agressions et n'est pas spécifique de l'action de carcinogènes. Cependant, ces métaplasies malpighiennes sont plus fréquentes chez les sujets porteurs de cancers bronchiques à distance du cancer que chez les sujets non cancéreux (Trump et al., 1978). Par ailleurs, toutes les cellules capables de se diviser au cours du processus d'irritation chronique, et sous l'effet des carcinogènes, peuvent proliférer, devenir métaplasiques puis néoplasiques. De plus, l'accroissement du *turn over* cellulaire peut potentiellement prédisposer à la cancérogenèse puisque l'augmentation de la synthèse d'ADN majore la probabilité de mutations. Ainsi, une exposition toxique continue à faibles doses peut entraîner une réponse adaptative de l'épithélium bronchique comme la métaplasie malpighienne. Dans le cas de notre patiente, l'exposition à des produits toxiques a duré une trentaine d'années, était probablement continue à faibles doses ce qui a permis l'émergence de la lésion par le mécanisme de progression histologique précité.

La cancérogenèse bronchopulmonaire comprend aussi des mécanismes spécifiques comme la déposition des particules et les mécanismes propres aux oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs. Après pénétration dans l'appareil respiratoire, une particule peut s'y déposer et entraîner un effet toxique influencé par plusieurs facteurs incluant les espèces chimiques, la solubilité, la concentration dans l'air inhalé, la taille des particules et leur forme aérodynamique. Le diamètre aérodynamique équivalent des particules inhalées joue un rôle majeur dans leur toxicité. La majorité des particules ayant un diamètre aérodynamique de 1 à 5 μm traverse la région naso pharyngée et se dépose dans la région trachéo bronchique par impaction, mécanisme lié à l'inertie des particules, et surtout par sédimentation, liée à la gravité et favorisée par des flux aériens lents. Cela signifie que 50 à 100 % des particules dont le diamètre

aérodynamique équivalent est inférieur à 4 μm se déposent au niveau alvéolaire (Moulin, 1991). La tendance à absorber l'humidité de l'air, ou hygroscopicité, est un facteur qui peut altérer la taille des particules et par conséquent leur déposition. Par exemple, les sels métalliques, contrairement aux oxydes, grossissent à la chaleur dans l'atmosphère saturée du tractus respiratoire. Le nombre de particules et le tabagisme favorisent aussi la toxicité des métaux inhalés tout comme le travail physique qui s'accompagne d'une accélération de la fréquence ventilatoire.

Dans notre cas, la patiente a manipulé en particulier une poudre de granulométrie inférieure à 5 μm capable de se déposer sur les parois bronchiques et au niveau alvéolaire selon les mécanismes précités.

Les techniques de biologie moléculaire ont permis de découvrir dans les cancers bronchiques une série d'anomalies génétiques à type de mutations ponctuelles, réarrangements chromosomiques, délétions, amplifications géniques et modifications du niveau d'expression de certains gènes cibles, qui ont un rôle majeur dans la croissance et la différenciation cellulaires (Kaplan et al., 1993). Certains de ces gènes sont clairement identifiés, ainsi que leur localisation chromosomique (Makela et al., 1990). Les plus étudiés ont été les oncogènes *myc* et *ras*, et le gène p53 (Anderson et al., 1993). Le cancer bronchique est le site pour lequel on retrouve la plus haute fréquence (environ deux tiers des cas) de mutations du gène p53. Il semble que l'apparition des lésions du gène p53 soit un événement précoce du cancer bronchique, puisqu'on les retrouve dans des stades I (Sundaresan et al., 1992) et dans des dysplasies bronchiques (Bennett et al., 1993).

Actuellement, le rôle des cancérogènes chimiques dans ce type de mutations, d'apparition rare spontanément, est suspecté. Des auteurs ont montré le rôle d'expositions professionnelles dans l'induction de mutations de ce gène notamment chez les mineurs d'uranium (Vahakanghas et al.,

1992) et chez des patients exposés antérieurement à l'amiante (Nuorva et al., 1994). En 1996, Zheng et al. ont montré que le cadmium induit l'expression des ARNm du proto-oncogène *c-jun* et du gène *p53* dans le foie de souris vivantes et que la métallothionéine module cet effet. D'autres auteurs ont montré que de faibles concentrations de cadmium augmentent l'expression de ces gènes et celle de *c-fos* (Beyersmann et al., 1997).

Au vu de l'étude bibliographique précitée et du type d'exposition professionnelle subie par notre patiente, on peut émettre l'hypothèse d'une action cumulée des différents agents avec un rôle potentiel de promoteur ou de co-cancérogène du cadmium 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.

D'après les conclusions de l'IARC et celles des différentes études que nous avons citées, le rôle cancérogène du cadmium et de ses composés est établi. Cependant, les mécanismes d'action cancérogènes ne sont pas complètement élucidés. D'après les expériences réalisées chez l'animal, nous avons vu que le cadmium pouvait entraîner :

- des interactions avec les voies de signalisation et en particulier de l'expression des proto-oncogènes *c-fos*, *c-myc*, *c-jun* et *p53*, très impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire ;
- des effets génotoxiques : par aberrations chromosomiques, par cassures et par inhibition des systèmes de réparation ;
- des lésions oxydatives : en facilitant la production de formes actives de l'oxygène et en inhibant les activités anti-oxydantes cellulaires ;
- des effets sur l'homéostasie des ions intracellulaires, notamment le calcium qui intervient dans les voies de communication intracellulaires ;

- des effets immunotoxiques : par inhibition de l'activité des lymphocytes.

Les études réalisées chez l'homme ont montré des taux élevés d'aberrations chromosomiques chez des sujets professionnellement exposés au cadmium ; ces aberrations seraient en rapport avec des niveaux d'exposition élevés.

Ces différentes études permettent d'émettre des hypothèses quand aux mécanismes de la cancérogenèse du cadmium sans toutefois pouvoir déterminer son activité spécifique. En effet, l'action mutagène du cadmium pourrait, d'une part, altérer directement des gènes contrôlant le cycle cellulaire comme le gène p53 ou le complexe AP1 (*c-fos*, *c-jun*) et, d'autre part, être indirecte en contrecarrant les systèmes anti-oxydants, laissant les radicaux libres interagir avec les macromolécules. Enfin, l'émergence tumorale serait facilitée par le fait que le cadmium interagit avec les voies de communication cellulaire et qu'il diminue les défenses immunitaires.

Quant à la prévention, il apparaît donc important de s'assurer de l'existence de mesures de protection efficace aux postes exposant au cadmium, d'autant plus que les travaux exposant à ce métal et à ses composés nécessitent une surveillance médicale spéciale (Arrêté du 11 juillet 1977 et circulaire du 29 avril 1980). Pour cela, le médecin du travail dispose d'un temps minimal, fixé à une heure par mois pour dix salariés, pour remplir sa mission (Code du travail, art. R. 241-32). Le temps supplémentaire dont il dispose peut être utilisé, par exemple, à l'observation ou à l'étude des lieux et des postes de travail, en relation avec toutes les parties intéressées, notamment les Comités d'hygiène et de sécurité.

Dans le but d'assurer la surveillance et la prise en charge des travailleurs exposés au cadmium et ses composés, il est indispensable que le médecin du travail soit informé en temps utile, par le chef d'entreprise ou

d'établissement, de l'utilisation de ces produits et des personnes susceptibles d'être exposées. Il faut également que ces informations soient régulièrement actualisées. De plus, il est indispensable que le médecin du travail puisse tenir compte des niveaux d'exposition que la surveillance du milieu et du poste de travail permet de mettre en évidence. Par ailleurs, quatre types d'action sont recommandés lorsque les concentrations de cadmium dans l'air sont limitées à des niveaux de l'ordre de quelques dizaines de $\mu\text{g}/\text{m}^3$, et ce, dans le cadre de la protection des travailleurs en situation d'exposition chronique professionnelle. Ces actions concernent l'assainissement collectif et le contrôle d'atmosphère de l'espace de travail, la protection individuelle, l'information et la formation des travailleurs et de la maîtrise ainsi que la surveillance médicale des travailleurs exposés.

L'assainissement collectif est la première démarche à mettre en œuvre. Elle consiste à réduire les risques d'exposition en limitant autant que possible la contamination par le cadmium de l'air et des lieux de travail par la mise en œuvre de précautions telles que la mécanisation des circuits métallurgiques, le captage efficace des poussières et des fumées lorsqu'il est impossible d'éviter les émissions, le stockage efficace des matières pulvérulentes évitant les envolements et le nettoyage régulier des lieux de travail selon des procédures établies. L'efficacité de ces précautions doit être vérifiée par des contrôles de la qualité de l'air en mesurant la teneur en cadmium de l'air du poste de travail (Cd-A), mesure effectuée par échantillonnages à poste fixe ou dans la zone respiratoire. La circulaire du 19 juillet 1982 fixe les valeurs limites indicatives du cadmium dans l'air. La valeur limite d'exposition (VLE), ou concentration moyenne maximale pouvant être atteinte pendant au plus 15 minutes, est fixée à $0,05 \text{ mg}/\text{m}^3$. La valeur moyenne d'exposition (VME), ou concentration moyenne maximale admissible pondérée pour 8 heures/jour

et 40 heures/semaine de travail, est fixée à 0,05 mg/m³ pour l'oxyde de cadmium.

Dans le cadre de la protection individuelle, le respect des règles élémentaires de propreté et d'hygiène facilitées par des installations et des équipements de protection et d'hygiène individuelle est recommandé. Dans les cas où il est techniquement impossible de maintenir constamment l'exposition en dessous de la limite d'exposition professionnelle, le port d'un appareil de protection respiratoire : demi-masque ou masque panoramique équipé d'une cartouche filtrante, est recommandé.

Pour que la prévention soit efficace, une information précise sur la nature des risques doit être délivrée au personnel. Pour cela, de multiples outils de sensibilisation sont utilisés, y compris par le médecin du travail, dans des programmes de formation : brochure, vidéo, sessions d'information ou plans d'action à long terme, adressés à tous les travailleurs exposés y compris les personnels d'entretien, temporaire et intérimaire.

Concernant la surveillance médicale des travailleurs exposés au cadmium, le contenu n'est pas précisé par des dispositions spécifiques comme pour certains travaux ou produits (rayonnements ionisants, travail en milieu hyperbare ou benzène). Toutefois, elle repose sur des examens cliniques, des indicateurs biologiques d'exposition (Cd-U et Cd-S), et des indicateurs d'effets biologiques de l'exposition (β 2MG-U, RBP-U et albumine-U). Par ailleurs, des auteurs ont montré que l'hyperexpression de la protéine p53 mutante peut induire une réponse humorale spécifique, détectée par la mesure des anticorps anti-p53, chez des patients cancéreux (Schlichholz et al., 1992 ; Peyrat et al., 1994 ; Angelopoulou et al., 1994). D'autres auteurs ont trouvé des dosages positifs chez des patients présentant des dysplasies pulmonaires. Ces résultats suggèrent que la réponse humorale est un événement précoce et que les anticorps anti-p53, qui sont des immunoglobulines G, peuvent être utilisés comme

un marqueur précoce de l'altération de p53 avant la manifestation clinique de la pathologie (Lubin et al., 1995). Toutefois, la spécificité de ce dosage est mal définie lorsque les anticorps sont recherchés en phase pré-clinique. Par ailleurs, le dosage des micronoyaux dans les lymphocytes humains (O'Donovan et al., 1990 ; Yamamoto et Kikuchi, 1990) pourrait être utilisé comme marqueur d'effets cytogénétiques du cadmium sachant qu'il est utilisé dans un test de dépistage chez des sujets exposés à des produits toxiques (Di Giorgio et al., 1994).

Enfin, sachant que d'après le CECAD, le risque pour la santé, tel qu'il existe dans l'industrie du cadmium, n'est significatif qu'après une exposition de longue durée, probablement supérieure à dix ans, une étroite surveillance de la durée de l'exposition devrait être exercée dans l'ensemble de l'entreprise.

D'après les éléments de l'étude qui nous ont été communiqués, relatifs aux investigations nécessaires à la recherche étiologique des pathologies tumorales de notre patiente, il apparaît que le risque dû à l'exposition au cadmium ne semble pas avoir été identifié et que la surveillance médicale afférente n'était pas réalisée. Ainsi, seulement une recherche de protéinurie à la bandelette urinaire et un examen clinique étaient réalisés chaque année, dont les résultats étaient sans particularité. Concernant les aménagements collectifs, la visite des lieux de travail a révélé l'absence partielle ou totale de dispositif de protection.

D'une façon générale, les analyses des indicateurs biologiques doivent être effectuées par des laboratoires fiables, d'un très bon niveau technique et mettant en œuvre régulièrement des protocoles de contrôle de qualité. Par ailleurs, le choix de la nature des indicateurs et de la fréquence des analyses, ainsi que l'interprétation des résultats, et éventuellement la décision d'écarter le ou les travailleurs des postes exposés, appartiennent au médecin du travail responsable de l'entreprise. Enfin, plus que le dépassement des valeurs guides indiquées pour la

β 2MG-U, la RBP-U ou l'albumine-U, c'est l'augmentation progressive de ces paramètres qui doit être le facteur déterminant dans la décision de retrait des postes exposés.

CONCLUSION

La présente thèse, réalisée à propos du cas d'une femme sans facteur de risque ayant présenté une double localisation tumorale de type épidermoïde correspondant aux principaux organes cibles du cadmium auquel elle était exposée depuis le début de sa carrière, devrait apporter des précisions sur le rôle cancérigène du cadmium chez l'être humain.

Cette étude a pour objet de contribuer au renforcement de la prévention en milieu professionnel en rappelant qu'il faut, sur le plan collectif, proposer une surveillance régulière : des niveaux d'empoussièrement, des mesures d'ambiance, des systèmes de ventilation et d'aspiration, et sur le plan individuel, respecter les règles élémentaires d'hygiène et proposer le port de masque respiratoire. Dans ce domaine, le médecin du travail a un rôle prépondérant dans le conseil, la recherche du risque et la surveillance médicale des sujets exposés.

Enfin, sur le plan législatif et dans l'intérêt général, cette étude incite à ce que des cas semblables à celui-ci soient proposés comme maladie professionnelle hors tableau avec toutes les conséquences que cette démarche implique sur la mise en œuvre de la formation, de l'information, de la prévention et de la surveillance médicale.

ANNEXES

61		REGIME GENERAL
Maladies professionnelles provoquées par le cadmium et ses composés		
Date de création: 2 mars 1973 (Décret du 23 février 1973)		Dernière mise à jour: -
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies:
Broncho-pneumopathie aiguë.	5 jours	Extraction, préparation, emploi du cadmium, de ses alliages et de ses composés, notamment:
Troubles gastro-intestinaux aigus, avec nausées, vomissements ou diarrhées.	3 jours	Préparation du cadmium par "voie sèche" ou électro-métallurgie du zinc; Découpage au chalumeau ou soudure de pièces cadmiées;
Néphropathie avec protéinurie.	2 ans	Soudure avec alliage de cadmium;
Ostéomalacie avec ou sans fractures spontanées, accompagnée ou non de manifestations douloureuses, radiologiquement confirmée.	12 ans	Fabrication d'accumulateurs nickel-cadmium; Fabrication de pigment cadmifère, pour peintures, émaux, matières plastiques.

42

REGIME AGRICOLE

Maladies professionnelles provoquées par le cadmium et ses composés

Date de création: 27 janvier 1976 (Décret du 15 janvier 1976)		Dernière mise à jour: -
Caractérisation de la maladie	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer la maladie
Broncho-pneumopathie aiguë.	5 jours	Découpage au chalumeau ou soudure de pièces cadmiées. Soudure avec alliage de cadmium
Troubles gastro-intestinaux aigus avec nausées, vomissements ou diarrhées.	3 jours	
Néphropathie avec protéinurie.	2 ans	
Ostéomalacie avec ou sans fractures spontanées, accompagnée ou non de manifestations douloureuses, radiologiquement confirmée.	12 ans	

CLASSIFICATION PERIODIQUE DES ELEMENTS

1s	H	1	1.008																	He	2	4.003																																
2s2p	Li	3	6.940	Be	4	9.013																	Ne	10	20.183																													
	Na	11	22.991	Mg	12	24.32																	Ar	18	39.948																													
3s3p	K	19	39.100	Ca	20	40.08	Sc	21	44.96	Ti	22	47.88	V	23	50.94	Cr	24	51.99	Mn	25	54.94	Fe	26	55.85	Co	27	58.93	Ni	28	58.71	Cu	29	63.55	Zn	30	65.38	Ga	31	69.72	Ge	32	72.64	As	33	74.92	Se	34	78.96	Br	35	79.90	Kr	36	83.80
	Rb	37	85.47	Sr	38	87.63	Y	39	88.91	Zr	40	91.22	Nb	41	92.91	Mo	42	95.94	Tc	43	98.91	Ru	44	101.07	Rh	45	102.91	Pd	46	106.42	Ag	47	107.87	Cd	48	112.41	In	49	114.82	Sn	50	118.71	Sb	51	121.76	Te	52	127.60	I	53	126.90	Xe	54	131.29
5s4d5p	Cs	55	132.91	Ba	56	137.33	La	57	138.92	Hf	72	178.50	Ta	73	180.95	W	74	183.85	Re	75	186.21	Os	76	190.23	Ir	77	192.22	Pt	78	195.08	Au	79	197.01	Hg	80	200.59	Tl	81	204.38	Pb	82	207.2	Bi	83	208.98	Po	84	210	At	85	210	Rn	86	222
	Fr	87	223.02	Ra	88	226.02	Ac	89	227	Sg	106	263	Ha	107	262	Ns	109	263	Ns	110	263	Ns	111	263	Ns	112	263	Ns	113	263	Ns	114	263	Ns	115	263	Ns	116	263	Ns	117	263	Ns	118	263									
f	Lanthanoids																Eu	63	151.96	Gd	64	157.25	Tb	65	158.93	Dy	66	162.50	Ho	67	164.93	Er	68	167.26	Tm	69	168.93	Yb	70	173.05	Lu	71	174.97											
	Actinoids																Am	95	243	Cm	96	247	Bk	97	247	Cf	98	251	Es	99	252	Fm	100	253	Md	101	258	No	102	259	Lr	103	260											

Xx

##

Xx

##

Xx

##

BIBLIOGRAPHIE

- Agence Nationale pour le développement de l'évaluation médicale, Bilan d'extension préthérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules. Texte du consensus. Nice, 9 janvier 1992
- Akahori F., Masaoka T., Arai S., Nomiya K., Nomiya H., Kobayashi K., Nomura Y., Suzuki T., A nine-year chronic toxicity study of cadmium in monkeys. II. Effects of dietary cadmium in circulatory function, plasma cholesterol and triglyceride, *Vet. Hum. Toxicol.*, 1994, 36, 290-294
- Alam J., Shibahara S., Smith A., Transcriptional activation of the heme oxygenase gene by heme and cadmium in mouse hepatoma cells, *J. Biol. Chem.*, 1989, 264(11), 6371-6375
- Alessio L., Apostoli P., Forni A., Toffoletto F., Biological monitoring of cadmium exposure, an Italian experience, *Environ. Health*, 1993, 19(1), 27-33
- Andersen H.R., Andersen O., Effect of cadmium chloride on hepatic lipid peroxidation in mice, *Pharm. & toxicol.*, 1988, 63(3), 173-177
- Anderson M.L., Spandidos D.A., Oncogenes and onco-suppressor genes in lung cancer, *Respir. med.*, 1993; 87, 413-420
- Ando M., Shimizu M., Sayato Y., Tanimura A., Tobe M., The inhibition of vitamin D-stimulated intestinal calcium transport in rats after continuous oral administration of cadmium, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1981, 61, 297
- Angelopoulou K., Diamandis E.P., Sutherland D.J.A., Kellen J.A., Bunting P.S., Prevalence of serum antibodies against the p53 tumor suppressor gene protein in various cancers, *Int. j. cancer*, 1994, 58, 480-487
- Babaian R.J., Johnson D.E., Chan R.C., Combination nephroureterectomy and post operative radiotherapy for infiltrative ureteral carcinoma, *Int. j. radiat. oncol. biol. phys.*, 1980, 6, 1229-1232
- Bako G., Smith C.S.O., Harson J., Dewar R., The geographical distribution of high cadmium concentration in the environment and prostate cancer in Alberta, *Can. j. publ. health*, 1982, 73, 92-94

- Baldeyrou P., Pariente R.**, Endoscopie laryngo-trachéo-bronchique en pathologie respiratoire, *Encycl. méd.-chir., Poumon plèvre médiast.*, 1982, 6000 M10, 12
- Bandera E.V., Freudenheim J.L., Grahams et al.**, Alcohol consumption and lung cancer in white males, *CCC, Cancer causes control*, 1992, 3, 361-369
- Baron J., Voigt J.M.**, Localization, distribution, and induction of xenobiotic-metabolizing enzymes and aryl hydrocarbon hydroxylase activity within lung, *Pharmacol. ther. (Oxf)*, 1990, 47, 419-445
- Bartolami S., Planche M., Pujol R.**, Sulphydryl-modifying reagents alter ototoxin block of muscarinic receptor-linked phosphoinositide turnover in the cochlea, *Eur. j. neurosci.*, 1993, 5(7), 832-838
- Bauchinger M., Schmidt E., Einbrodt H.J., Dresp J.**, Chromosome aberrations in lymphocytes after occupational exposure to lead and cadmium, *Mutat. res.*, 1976, 40(1), 57-62
- Bauman J.W., Liu J., Klaassen C.D.**, Production of metallothionein and heat shock protein in response to metals, *Fundam. appl. toxicol. (print)*, 1993, 21(1), 15-22
- Bejui-Thivolet F., Guerin J.C.**, Les examens cytologiques lors de l'endoscopie bronchique. Brossage et aspiration bronchique, *Rev. mal. respir.*, 1992, 9, 23-30
- Benhamou S., Hill C.**, Epidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs, *Encycl. méd.-chir. Pneumol.*, 1995, 6-002-G-05, 4
- Benhamou S., Hill C., Koscielny S.**, Tobacco and lung cancer epidemiology. In : Hirsch A., Goldberg M., Martin J.P., Masse R., Prevention of respiratory diseases, New York, Marcel Dekker, 1993, 533-544
- Bennett W.P., Colby T.V., Travis W.D. et al.**, p53 protein accumulates frequently in early bronchial neoplasia, *Cancer res.*, 1993, 53, 4817-4822
- Berlin M., Ullberg S.**, The fate of Cd¹⁰⁹ in the mouse, *Arch. environ. health*, 1963, 7, 686
- Bernard A., Lauwerys R.**, Cadmium, *Encycl. méd.-chir. Toxicol. pathol. prof.*, 1992, 16-002-B-30, 4
- Bernard A., Lauwerys R.**, Early markers of Cd nephrotoxicity : biological significance and predictive value, *Toxicol. environ. chem.*, 1990, 27, 65-72
- Bernard A., Lauwerys R.**, Effects of cadmium in humans. In : E.C. Foulkes (ed), *Handbook of experimental pharmacology*, ed, Heidelberg, 1986, 135-177
- Bernard B.**, Biomarkers in surveillance of workers exposed to cadmium, *Int. J. Occup. Environ. Health*, 1996, 2(3), supplément, S33-S36

- Beyersmann D., Hechtenberg S.,** Cadmium, gene regulation, and cellular signalling in mammalian cells, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1997, 144, 247-61
- Bhattacharyya M.H., Whelton B.D., Peterson D.P., Carnes B.A., Guram M.S., Moretti E.S.,** Kidney changes in multipares mice fed a nutrient-sufficient diet containing cadmium, *Toxicology (Amst.)*, 1988, 50, 205-215
- Bhattacharyya M.H., Whelton B.D., Stern P.H., Peterson D.P.,** Cadmium accelerated bone loss in ovariectomized mice and fetal rat limb bones in culture, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 8761-8765
- Block C., Freyermuth S., Beyersmann D., Malviya A.N.,** Role of cadmium in activating nuclear protein kinase C and the enzyme binding to nuclear protein, *J. biol. chem.*, 1992, 267(28), 19824-19828
- Blute M.L., Segura J.W., Patterson D.E., Benson R.C. Jr., Zincke H.,** Impact of endourology on diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cancer, *J. urol.*, 1989, 141, 1298-1301
- Boffetta P., Saracci R.,** Occupational factors of lung cancer. In : Hirsch A., Goldberg M., Martin J.P., Masse R., Prevention of respiratory diseases, New York, Marcel Dekker, 1993, 37-63
- Boscolo P., Carmignani M.,** Mechanisms of cardiovascular regulation in male rabbits chronically exposed to cadmium, *Br. J. Ind. Med.*, 1986, 43, 605-610
- Bradley M.O., Taylor V.I., Armstrong M.J., Galloway S.M.,** Relationships among cytotoxicity, lysosomal breakdown, chromosome aberrations, and DNA double-strand breaks, *Mutat. res.*, 1987, 189(1), 69-79
- Buchet J., Lauwerys R., Roels H., Bernard A., Bruaux P., Claeys F., Ducoffre G., de Plaen P., Staessen J., Amery A.,** Renal effects of cadmium body burden of the general population, *Lancet (Br. ed)*, 1990, 336, 699
- Buchet J.P., Lauwerys R., Roels H. et al.,** Renal effects of the cadmium body burden of the general population, *Lancet (Br. ed)*, 1990, 336, 699-702
- Caron de Fromentel C., Soussi T.,** TP53 tumor suppressor gene : a model for investigating human mutagenesis, *Genes chromosomes cancer*, 1992, 4, 1-15
- CECAD - Collectif pour l'étude du cadmium,** Le cadmium en "questions", Paris : CECAD (10, avenue de Messine 75008 Paris), 1997
- Celentano J.J., Gyenes M., Gibbs T.T., Farb D.H.,** Negative modulation of the gamma-aminobutyric acid response by extracellular zinc, *Mol. Pharmacol.*, 1991, 40(5), 766-773

- Cervera J.**, Induction of self-tolerance and enhanced stress protein synthesis in L-132 cells by cadmium chloride and by hyperthermia, *Cell biol. int. rep.*, 1985, 9(2), 131-141
- Chan H.M., Satoh M., Zalups R.K., Cherian M.G.**, Exogenous metallothionein and renal toxicity of cadmium and mercury in rats, *Toxicology (Amst.)*, 1992, 76(1), 15-26
- Chasko S.B., Gray G.F., Mc Carron J.P.**, Urothelial neoplasia of the upper urinary tract. - *Pathol. annu.*, 1981, 16, 127-153
- Chetty C.S., Stewart T.C., Cooper A., Rajanna B., Rajanna S.**, In vitro interaction of heavy metals with ouabain receptors in rat brain microsomes, *Drug chem. toxicol. (N.Y.N.Y., 1978)*, 1993, 16(1), 101-110
- Conférence de consensus**, Recommandations. Bilan d'extension pré-thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules. Texte du consensus, *Rev. mal. res.*, 1992, 9, 317-322
- Coogan T.P., Shiraishi N., Waalkes M.P.**, Minimal basal activity and lack of metal-induced activation of the metallothionein gene correlates with lobe-specific sensitivity to the carcinogenic effects of cadmium in the rat prostate, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1995, 132(1), 164-73
- Couzy F., Keen C., Gershwin M., Mareschi J.**, Nutritional implications of the interactions between minerals, *Prog. food. nutr. sci.*, 1993, 17, 65
- Cummings B., Kaser M.R., Wiggins G., Ord M.G., Stocken L.A.**, Beryllium toxicity. The selective inhibition of casein kinase 1, *Biochem. j., Cell. asp.*, 1982, 208 (1), 141-146
- Dahl A.R., Lewis J.L.**, Respiratory tract uptake of inhalants and metabolism of xenobiotics, *Annu. rev. pharmacol. toxicol.*, 1993, 32, 383-407
- Darnell, Lodish, Baltimore**, Biologie moléculaire de la cellule, 2^e ed, Bruxelles, De Boeck-Wesmal, 1993, chap 24, 955-1002
- Davila D.G., Williams D.E.**, The etiology of lung cancer, *Mayo Clin. proc.*, 1993, 68, 170-182
- Davidoff A.M., Iglehart J.D., Marks J.R.**, Immune response to p53 is dependent upon p53/HS70 complexes in breast cancer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 3439-3442
- De Koster J., Lachman A., Sergysels R.**, Les ponctions pulmonaires transthoraciques, *Rev. mal. resp.*, 1992, 9, 69-79
- De S.K., Dey S.K., Andrews G.K.**, Cadmium teratogenicity and its relationship with metallothionein gene expression in midgestation mouse embryos, *Toxicology (Amst.)*, 1990, 64, 89-104
- De Stefani E., Correa P., Fierro L. et al.**, The effect of alcohol on the risk of lung cancer in Uruguay, *Cancer epidemiol., biomarkers & prevention*, 1993, 2, 21-26

- De Waziers I., Cugnenc P.H., Yang C.S., Leroux J.P., Beaune P.H.,** Cytochrome P450 isoenzymes, epoxide hydroxylase and glutathione transferases in rat and human hepatic and extrahepatic tissues, *J. pharmacol. exp. therm.*, 1990, 253, 387-394
- Deknudt G., Leonard A.,** Cytogenetic investigations on leucocytes of workers from a cadmium plant, *Environ. physiol. biochem.*, 1975, 5(5), 319-327
- Denizeau F., Marion M.,** Genotoxic effects of heavy metals in rat hepatocytes, *Cell biol. toxicol.*, 1989, 5(1), 15-25
- Devereux T.R., Domin B.A., Philbot R.M.,** Xenobiotic metabolism by isolated pulmonary cells, *Pharmacol. ther. (Oxf)*, 1989, 41, 243-256
- Diaz-Barriga F., Carrizales L., Yanes L., Hernandez J.M., Dominguez Robles E., Palmer E., Saborio J.L.,** Interaction on cadmium with actin microfilaments in vitro, *Toxicol. in vitro*, 1989, 3, 277-284
- Di Giorgio C., De Méo M.P., Laget M., Guiraud H., Botta A., Duménil G.,** The micronucleus assay in human lymphocytes : screening for inter-individual variability and application to biomonitoring, *Carcinogenesis*, 1994, 15(2), 313-317
- Dorreen M.S.,** Role of biological markers and probes in lung carcinomas, *Bull. eur. physiopathol. respir.*, 1986, 22, 137-146
- Dudley R.E., Svoboda D.J., Klaassen C.D.,** Time course of cadmium-induced ultrastructural changes in rat liver, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1984, 76(1), 150-160
- Dulmet-Bender E., Jaubert F., Huchon G.,** Exophytic endobronchial epidermoid carcinoma, *Cancer*, 1986, 57, 1358-1364
- El Azzouri B., Tsangaris G.T., Pellegrini O., Manuel Y., Benveniste J., Thomas Y.,** Cadmium induces apoptosis in a human T cell line, *Toxicology (Amst.)*, 1994, 88(1-3), 127-139
- Elinder C.G., Friberg L., Kjellstroem T., Nordberg G., Oberdoerster G.,** Biological Monitoring of Metals, Geneva (Switzerland), World Health Organization, 1994, 48-49 (*IPCS Chemical Safety Monographs*)
- Evan G.I., Wyllie A.H., Gilbert C.S., Littlewood T.D., Land H., Brooks M., et al.,** Introduction of apoptosis in fibroblasts by c-myc protein, *Cell (Cambridge)*, 1992, 69, 119-128
- Evans D.H., Weingarten K.,** The effect of cadmium and other metals on vascular smooth muscle of the dogfish shark *Squalus acanthias*, *Toxicology (Amst.)*, 1990, 61, 275-281
- Favino A., Candura F., Chiappino G. et al.,** Study on the androgen function in men exposed to cadmium, *Med. lav.*, 1968, 59, 105-107

- Fernandez M.A., Sanz P., Palomar M., Serra J., Gadea E.,** Fatal chemical pneumonitis due to cadmium fumes, *Occup. med. (Oxf)*, 1996, 46(5), 372-4
- Fielding J.E., Phenow K.J.,** Health effects of involuntary smoking, *N. Engl. j. med.*, 1988, 319, 1452-1460
- Finch G.L., Hoover M.D., Hahn F.F., Nikula K.J., Belinsky S.A., Haley P.J., Griffith W.C.,** Animal models of beryllium-induced lung disease, *Environ. health perspect.*, 1996, 104(5), 973-979
- Fingerle H., Fischer G., Classen H.G.,** Failure to produce hypertension in rats by chronic exposure to cadmium, *FD Chem. Toxicol.*, 1982, 20, 301-306
- Flamant R., Benhamou S., Hill C., Rezvani A.,** Epidémiologie et étiologie des cancers bronchiques. In : Israël L., *Cancers intrathoraciques*, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1986, 43-59
- Flanagan P.R., Haist J., Cherian M.G., Chamberlain M.J., Valberg L.S.,** Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency, *Gastroenterology (N.Y. N.Y., 1943)*, 1978, 74, 841-846
- Flick D.F., Kraybill H.F., Dimitroff J.M.,** Toxic effects of cadmium : a review, *Environ. res.*, 1971, 4, 71
- Fontham E.,** Protective dietary factors and lung cancer, *Int. j. epidemiol.*, 1990, Suppl.19, S32-S42
- Fowler B.A., Jones H.S., Brown H.W., Haseman J.K.,** The morphologic effects of chronic cadmium administration on the renal vasculature of rats given low and normal calcium diets, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1975, 34, 233-252
- Fowler B.A.,** Mechanisms of kidney cell injury from metals, *Environ. health perspect.*, 1992, 100, 57-63
- Fox M.R.S., Fry B.E. Jr.,** Cadmium toxicity decreased by dietary ascorbic acid supplements, *Science*, 1970, 169, 989-991
- Frery N., Nessmann C., Girard F., Lafond J., Moreau T., Blot P., Lellouch J., Huel G.,** Environmental exposure to cadmium and human birthweight, *Toxicology (Amst.)*, 1993, 79, 109-118
- Friberg L.,** *Cadmium in the Environment*, Cleveland, CRC Press, 1971
- Friberg L.,** Chronic cadmium poisoning, *Arch. Ind. Health*, 20, 401, 1959
- Friberg L., Piscator M., Nordberg G., Kjellström T.,** *Cadmium in the environment*, 2nd ed, Cleveland (Ohio), CRC Press, 1974, 248

- Fu W.M., Day S.Y., Lin-Shiau S.Y.,** Studies on cadmium-induced myotonia in the mouse diaphragm, *Naunyn-Schmiedebergs arch. pharmacol.*, 1989, 340(2), 191-195
- Fuhr B.J., Rabenstein D.L.,** Nuclear magnetic resonance studies of the solution chemistry of metal complexes. IX. The binding of cadmium, zinc, lead, and mercury by glutathione, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95(21), 6944-6950
- Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C.,** Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma, *Am. j. surg. pathol.*, 1982, 6, 655-663
- Garcia-Morales P., Saceda M., Kenney N., Kim N., Salomon D.S., Gottardis M.M., Solomon H.B., Sholer P.F., Jordan V.C., Martin M.B.,** Effect of cadmium on estrogen receptor levels and estrogen -induced responses in human breast cancer cells, *J. biol. chem.*, 1994, 269(24), 16896-16901
- Garty M., Wong K.L., Klaassen C.D.,** Redistribution of cadmium to blood of rats, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1981, 59, 548-554
- Gennart J.P., Buchet J.P., Roels H., Ghyselen P., Ceulemans E., Lauwerys R.,** Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese, *Am. j. epidemiol.*, 1992, 135, 1208-1219
- Giridhar J., Rathinavelu A., Isom G.E.,** Interaction of cadmium with atrial natriuretic peptide receptors : implications for toxicity, *Toxicology (Amst.)*, 1992, 75, 133-143
- Glanville N., Durnam D.M., Palmiter R.D.,** Structure of mouse metallothionein-1 gene and its mRNA, *Nature (Lond)*, 1981, 292(5820), 267-269
- Goyer R.A.,** Transplacental transfer of cadmium and fetal effects, *Fundam. appl. toxicol.*, 1991, 16, 22-23
- Guinee D.G. Jr., Travis W.D., Trivers G.E., De Benedetti V.M. et al.,** Gender comparisons in human lung cancer : analysis of p53 mutations, anti-p53 serum antibodies and C-erbB-2 expression, *Carcinogenesis*, 1995, 16, 993-1002
- Haga A., Nagase H., Kito H., Sato T.,** Enhanced invasiveness of tumour cells after host exposure to heavy metals, *Eur. j. cancer*, 1996, 32A(13), 2342-7
- Hagino N., Yoshioka Y.,** A study of the etiology of Itai-itai disease, *Nippon Seikei Geka Gakkai zasshi*, 1961, 35, 812-815
- Halpern M.T., Gillespie B.W., Warner K.E.,** Patterns of absolute risk of lung cancer mortality in former smokers, *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1993, 85, 457-464

- Hamilton-Koch W., Snyder R.D., Lavelle J.M.**, Metal-induced DNA damage and repair in human diploid fibroblasts and Chinese hamster ovary cells, *Chem.-biol. interact.*, 1986, 59(1), 17-28
- Harris C.C., Hollstein M.**, Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene, *N. Engl. j. med.*, 1993, 329, 1318-1327
- Hatcher E.L., Chen Y., Kang Y.J.**, Cadmium resistance in A549 cells correlates with elevated glutathione content but not antioxidant enzymatic activities, *Free radic. biol. med.*, 1995, 19(6), 805-812
- Hayashi T., Suto J.**, Interrelations of cadmium contents and histopathological changes in kidneys following single intravenous injection of cadmium-saturated metallothionein II in rats, *J. toxicol. sci.*, 1994, 19(1), 45-53
- Hechtenberg S., Schafer T., Benters J. Beyersmann D.**, Effects of cadmium on cellular calcium and proto-oncogenes expression, *Ann. clin. lab. sci.*, 1996, 26(6), 512-521
- Higashiyama M., Doi O., Kodama K.**, Cystic mucinous adenocarcinoma of the lung. Two cases of cystic variant of mucus-producing lung adenocarcinomas, *Chest*, 1992, 101, 763-766
- Hollstein M., Sidransky D., Vogelstein B., Harris C.C.**, p53 mutations in human cancers, *Science*, 1991, 253, 49-53
- Huang Y., Quayle J.M., Worley J.F., Standen N.B., Nelson M.T.**, External cadmium and internal calcium block of single calcium channels in smooth muscle cells from rabbit mesenteric artery, *Biophys. j.*, 1989, 56(5), 1023-1028
- Hussain T., Shukla G.S., Chandra S.V.**, Effects of cadmium on superoxide dismutase and lipid peroxidation in liver and kidney growing rats : in vivo studies, *Pharm. & toxicol.*, 1987, 60(5), 355-358
- Institut national de recherche et de sécurité**, Fiche toxicologique N°60 : Cadmium et composés minéraux, Paris, INRS, 1992
- International Agency for Research on Cancer.** Tobacco smoking. Lyon, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, 1986, 38, 420
- Jin P., Ringertz N.R.**, Cadmium induces transcription of proto-oncogenes c-jun and c-myc in rat L6 myoblasts, *J. biol. chem.*, 1990, 265(24), 14061-14064
- Jin T., Nordberg M. Nordberg G.F.**, Modulation of calciuria by cadmium pretreatment in rats with cadmium-metallothionein induced nephrotoxicity, *Toxicology (Amst.)*, 1992, 75, 29-3
- Jungwirth A., Paulmichi M., Lang F.**, Cadmium enhances potassium conductance in cultured renal epithelioid (MDCK) cells, *Kidney int.*, 1990, 37(6), 1477-1486

- Kahn A.**, La transmission du signal en amont et en aval de Ras : mini-synthèse, *MS, Méd. sci.*, 1992, 8, 1097-9
- Kaplan J.C., Delpech M.**, Biologie moléculaire et médecine, Paris, Flammarion, 1993
- Katsuta O., Hiratsuka H., Matsumoto J., Tsuchitani M., Umemura T., Marumo F.**, Ovariectomy enhances cadmium-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity in rats, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1993, 119, 267-274
- Kazantzis G., Flynn F.V., Spowage T.S.**, Renal tubular malfunction and pulmonary emphysema in cadmium pigment workers, *Q. j. med. (Oxf, 107)*, 1963, 32, 165-192
- Kinne-Suffran E., Hulseweh M., Pfaff C., Kinne R.K.**, Inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase by cadmium : different mechanisms in different species, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1993, 121(1), 22-29
- Kleisbauer J.P., Bisset J.P., Roux F. et al.**, Carbohydrate antigen CA 19.9 TM : a new tumoral marker useful on lung carcinoma, *Respiration (Basel)*, 1984, 46, S1, 99
- Koizumi T., Li Z.G.**, Role of oxidative stress in single-dose, cadmium-induced testicular cancer, *J. toxicol. environ. health*, 1992, 37(1), 25-36
- Koizumi T., Li Z.G.**, Role of oxidative stress in single-dose, cadmium-induced testicular cancer, *J. toxicol. environ. health*, 1992, 37(1), 25-36
- Koizumi T., Yokota T., Shirakura H., Tatsumoto H., Susuki K.T.**, Potential mechanism of cadmium-induced cytotoxicity in rat hepatocytes : inhibitory action of cadmium on mitochondrial respiratory activity, *Toxicology (Amst.)*, 1994, 92(1-3), 115-125
- Konishi N., Ward J.M., Waalkes M.P.**, Pancreatic hepatocytes in Fischer and Wistar rats induced by repeated injections of cadmium chloride, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1990, 104, 149-156
- Kopp S.J., Glonek T., Perry H.M., Erlanger M., Perry E.F.**, Cardiovascular actions of cadmium at environmental exposure levels, *Science*, 1982, 217, 837-838
- Kotsonis F.N., Klaassen C.D.**, Toxicity and distribution of cadmium administered to rats at sublethal doses, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1977, 41, 667-680
- Labrecque S., Naor N., Thomas D., Matlashewski G.**, Analysis of the anti-p53 antibody response in the cancer patients, *Cancer res.*, 1993, 53, 3468-3471
- Lagalla R., Sanna G., Cardinale A., Zappasodi F., Fiorentini G., Laconi A.**, Echographic investigation of renal pelvic tumors, *J. belge radiol (1924)*, 1987, 70, 97-102
- Lauwerys R.R., Hoet P.**, Industrial Chemical Exposure, 2nd ed, Boca Raton (FL), Lewis, 1993, 32-37, *Guidelines for Biological Monitoring*

- Lebeau B.**, Construire avant que de détruire - Tabagisme : quelques années encore pour les paquets-années, *Rev. mal. resp.*, 1993, 10, 65-66
- Levin A.A., Miller R.K.**, Fetal toxicity of cadmium in the rat : decreased utero-placental blood flow, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1981, 58, 297-306
- Lewis G.P., Jusko W.J., Coughlin L.L., Hartz S.**, Cadmium accumulation in man : influence of smoking, occupation, alcoholic habit, and disease, *J. chron. dis.*, 1972, 25, 717-726
- Li M.K., Cheung W.L.**, Squamous cell carcinoma of the renal pelvis, *J. urol.*, 1987, 138, 269-271
- Liu J.H., Miyakawa H., Takano T., Marumo F., Sato C.**, Effects of cadmium on glutathione metabolism in Hep G2 cells, *Res. commun. mol. pathol. pharmacol.*, 1995, 90(1), 143-52
- Loiacono N.J., Graziano J.H., Kline J.R., Popovac S., Ahmedi X., Gashi E., Mehmeti A. Rajovic B.**, Placental cadmium and birthweight in women living near a lead smelter, *Arch. Environ. Res.*, 1992, 47, 250-255
- Long G.J.**, Cadmium perturbs calcium homeostasis in rat osteosarcoma (ROS 17/2.8) cells ; a possible role for protein kinase C, *Toxicol. lett.*, 1997, 91(2), 91-97
- Long G.J.**, The effect of cadmium on cytosolic free calcium, protein kinase C, and collagen synthesis in rat osteosarcoma (ROS 17/2.8) cells, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1997, 143(1), 189-195
- Lubin R., Zalcman G. et al.**, Serum p53 antibodies as early markers of lung cancer, *Nature medicine*, 1995, 1(7), 701-702
- Lyu R.M., Smith J.B.**, Genistein inhibits calcium release by platelet-derived growth factor but not bradykinin or cadmium in human fibroblasts, *Cell biol. toxicol.*, 1993, 9(2), 141-148
- Maillard G., Falcy M.**, Béryllium et composés, *Encycl. méd-chir. Toxicol. pathol. prof.*, 1993, 16-002-B-10, 4
- Makela T.P., Mattson K., Alitalo K.**, Tumour markers and oncogenes in lung cancer, *Eur. j. cancer*, 1991, 27, 1323-1327
- Mandel R., Ryser H.J.**, Mechanisms of synergism in the mutagenicity of cadmium and N-methyl-N-nitrosourea in *Salmonella typhimurium* : the effect of pH, *Mutat. res.*, 1987, 176(1), 1-10
- Mandel R., Ryser H.J.**, Mutagenicity of cadmium in *Salmonella typhimurium* and its synergism with two nitrosamines, *Mutat. res.*, 1984, 138(1), 9-16
- Manning J.T., Ordonnez N.G., Rosenberg H.S., Walker W.E.**, Pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung, *Arch. pathol. lab. med. (1976)*, 1985, 109,48-50

- Martin F.M., Witschi H.P.**, Cadmium-induced lung injury : cell kinetics and long-term effects, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1985, 80, 215-227
- Martin Mateo MC., Martin B., Santos Beneit M., Rabadan J.**, Catalase activity in erythrocytes from colon and gastric cancer patients. Influence of nickel, lead, mercury, and cadmium, *Biol. trace elem. res.*, 1997, 57(1), 79-90
- Masaoka T., Akahori F., Arai S., Nomiya K., Nomiya H., Kobayashi K., Nomura Y., Suzuki T.**, A nine-year chronic toxicity study of cadmium in monkeys. I. Effect of dietary cadmium on the general health of monkeys, *Vet. Hum. Toxicol.*, 1994, 36, 189-194
- Mazeman E., Gilliot P., Lemaitre L.**, Tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure, *Encycl. méd.-chir. Néphrologie-Urologie*, 1992, 18098 A¹⁰, 15
- Miller B.M., Adler I.D.**, Aneuploidy induction in mouse spermatocytes, *Mutagenesis*, 1992, 7(1), 69-76
- Miyahara T., Takata M., Miyata M., Nagai M., Sugure A., Kozuka H., Kuse S.**, Cd stimulates osteoclast-like multi-nucleated cell formation in mouse bone marrow cell cultures, *Bull. environ. contam.toxicol.*, 1991, 47, 283-287
- Moulin J.J., Diebold F., Limasset J.C.**, Risque de cancer chez les soudeurs, *Cah. notes doc.*, 1991, 145, 679-691
- Mountain C.F.**, A new international staging system for lung cancer, *Chest*, 1986, 89, 2258-2338
- Muller L.**, Consequences of cadmium toxicity in rat hepatocytes : mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation, *Toxicology (Amst.)*, 1986, 40(3), 285-295
- Nebert D.W., Nelson D.R., Coon M.J. et al.**, The P-450 superfamily : update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature, *DNA cell biol.*, 1991, 10, 1-14
- Newcomb P.A., Carbone P.P.**, The health consequences of smoking : cancer, *Med. clin. North Am.*, 1992, 76, 305-331
- Nicaud P., Lafitte A., Gros A.**, Les troubles de l'intoxication chronique par le cadmium, *Arch. mal. prof.*, 1942, 4, 192-202
- Nishizumi M.**, Electron microscopic study of cadmium nephrotoxicity in the rat, *Arch. environ. health*, 1972, 24, 215
- Nocentini S.**, Inhibition of DNA replication and repair by cadmium in mammalian cells. Protective interaction of zinc, *Nucleic acids res.*, 1987, 15(10), 4211-4225
- Nogawa K.**, Itai-Itai disease and follow-up studies. In "Cadmium in the Environment ", J.O. Nriagu ed, New-York, J. Wiley, 1981, 32-34

- Nogawa K., Tsuritani I., Kido T., Honda R., Yamada Y., Ishizaki M.,** Mechanism for bone disease found in inhabitants environmentally exposed to cadmium : decreased serum 1α , 25-dihydroxyvitamin D level, *Int. arch. occup. environ. health*, 1987, 59, 21-30
- Nuorva K., Makitaro R., Huhti E. et al.,** p53 protein accumulation in lung carcinomas of patients exposed to asbestos and tobacco smoke, *Am. j. respir. crit. care med.*, 1994, 150, 528-533
- Ochi T., Takayanagi M., Ohsawa M.,** Cadmium-induced DNA single-strand scissions and their repair in cultured Chinese hamster cells, *Toxicol. lett.*, 1983, 18(1-2), 177-183
- O'Donovan,** Meeting report : the industrial genetic toxicology discussion group meeting on in vitro and in vivo micronucleus tests, *Mutagenesis*, 1990, 5, 417-418
- Okinaga S., Takahashi K., Takeda K., Yoshizawa M., Fujita H., Sasaki H., Shibahara S.,** Regulation of human heme oxygenase-1 gene expression under thermal stress, *Blood*, 1996, 87(12), 5074-84
- Olsson P.E., Kille P.,** Functional comparison of the metal-regulated transcriptional control regions of metallothionein genes from cadmium-sensitive and tolerant fish species, *Biochim. biophys. acta.*, 1997, 1350(3), 325-34
- Oren M.,** p53 : the ultimate tumor suppressor gene, *FASEB. j.*, 1992, 6, 3169-3176
- Osgood C., Zimmering S., Mason J.M.,** Aneuploidy in Drosophila. II. Further validation of the FIX and ZESTE genetic test systems employing female Drosophila melanogaster, *Mutat. res.*, 1991, 259(1), 147-163
- Ovelgonne J.H., Souren J.E., Wiegant F.A., Van-Wijk R.,** Relationship between cadmium-induced expression of health shock genes, inhibition of protein synthesis and cell death, *Toxicology (Amst.)*, 1995, 99(1-2), 19-30
- Pairon J.C., Brochard P.,** Cancers bronchopulmonaires professionnels, *Encycl. méd.-chir. Toxicol. pathol. prof.*, 1996, 16-540-H-30, 10
- Parkin D.M., Sasco A.J.,** Lung cancer : worldwide variation in occurrence and proportion attributable to tobacco use, *Lung cancer*, 1993, 9, 1-16
- Passafaro M., Clementi F., Pollo A., Carbone E., Sher E.,** Omega-conotoxin and Cd^{2+} stimulate the recruitment to the plasmamembrane of an intracellular pool of voltage-operated Ca^{2+} channels, *Neuron (Camb. Mass)*, 1994, 12(2), 317-326
- Paton G.R., Allison A.C.,** Chromosome damage in human cell cultures induced by metal salts, *Mutat. res.*, 1972, 16(3), 332-336

- Perrino B.A., Chou I.N.**, Calmodulin modulation of adverse effects of Cd²⁺ on microtubules and tubulin polymerization in vitro, *Toxicol. In vitro*, 1989, 3, 227-234
- Perry Jr. H.M., Erlanger M.W.**, Effect of diet on increases in systolic pressure induced in rats by chronic cadmium feeding, *J. nutr.*, 1982, 112, 1983-1989
- Peyrat J.P. et al.**, Prognostic significance of circulating p53 antibodies in patients undergoing surgery for locoregional breast cancer, *Lancet (Br. ed)*, 1995, 345, 621-622
- Pisani P., Parkin D.M., Ferlay J.**, Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implication for prevention and projections of future burden, *Int. j. cancer*, 1993, 138, 281-293
- Prasada-Rao P.V.V., Gardner D.E.**, Effects of cadmium inhalation on mitochondrial enzymes in rat tissues, *J. toxicol. environ. health*, 1986, 17, 191-199
- Preudhomme C., Lubin R., Lepelley P. et al.**, Detection of serum anti-p53 antibodies and their correlation with p53 mutations in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia, *Leukemia*, 1994, 9, 1589-1591
- Pujol M.**, Cadmium, *Encycl. méd.-chir. Pathol. trav. intox. mal. agents phys.*, 1982, 16002 B30, 2
- Puri V.N.**, Acute effects of cadmium on the renin angiotensin system in rats, *Biochem. pharmacol.*, 1992, 44, 187-188
- Revis N.W., Zinsmeister A.R., Bull R.**, Atherosclerosis and hypertension induction by lead and cadmium ions : an effect prevented by calcium ion, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981, 78, 6494-6498
- Roels H., Bernard A., Buchet J.P., Goret A., Lauwerys R., Chettle D.R., Harvey T.C., Al Haddad I.**, The critical concentration of cadmium in the renal cortex and in urine in man, *Lancet (Br. ed)*, 1979, 1, 221
- Saaranen M., Kantola M., Saarikoski S. et al.**, Human seminal plasma cadmium : comparison with fertility and smoking habits, *Andrologia (Berl.)*, 1989, 21, 140-145
- Salminen W.F. Jr., Voellmy R., Roberts S.M.**, Induction of hsp 70 in HepG2 cells in response to hepatotoxicants, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1996, 141(1), 117-23
- Sauk J.J., Norris K., Kerr J.M., Somerman M.J., Young M.F.**, Diverse forms of stress result in changes in cellular levels of osteonectin / SPARC without altering mRNA levels in osteoligaments cells, *Calcif. tissue int.*, 1991, 49(1), 58-62
- Sawada J., Kikuchi Y., Shibutani M., Mitsumori K., Inoue K., Kasahara T.**, Induction of metallothionein in astrocytes by cytokines and heavy metals, *Biol. signals*, 1994, 3(3), 157-168

- Schlichtholtz B. et al.**, Analyses of p53 antibodies in sera of patients with lung carcinoma define immunodominant regions in the p53 protein, *Br. J. Cancer*, 1994, 69, 809-816
- Schlichtholtz B. et al.**, The immune response to p53 in breast cancer patients is directed against immunodominant epitopes unrelated to the mutational hot spot, *Cancer res.*, 1992, 52, 6380-6384
- Schroeder H.A., Buckman J.**, Cadmium hypertension : its reversal in rats by a zinc chelate, *Arch. environ. health*, 1967, 14, 693-697
- Schroeder H.A., Winton W.H.**, Hypertension induced in rats by small doses of cadmium, *Am. j. physiol.*, 1962, 202, 515-518
- Seidman H., Selikoff I.J., Gelb S.K.**, Mortality experience of amosite asbestos factory workers : dose-response relationships 5 to 40 years after onset of short-term work exposure, *Am. j. ind. med.*, 1986, 10, 479-514
- Selyes A., Serenyi P., Boldog I., Bokros F., Takacs S.**, Acute and "long-term" genotoxic effects of CdCl₂ on testes of mice, *J. toxicol. environ. health*, 1992, 36(4), 401-409
- Shankar V.S., Bax C.M., Alam A.S., Bax B.E., Huang C.L., Zaidi M.**, The osteoclasts Ca²⁺ receptor is highly sensitive to activation by transition metal cations, *Biochem. biophys. res. commun. (Print)*, 1992, 187(2), 913-918
- Shimizu M., Morita S.**, Effects of fasting on cadmium toxicity, glutathione metabolism, and metallothionein synthesis in rats, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1990, 103, 28-39
- Shukla G.S., Hussain T., Srivastava R.S., Chandra S.V.**, Glutathione peroxidase and catalase in liver, kidney, testis and brain regions of rats following cadmium exposure and subsequent withdrawal, *Ind. Health*, 1989, 27(2), 59-69
- Skilleter D.N., Barrass N.C., Price R.J.**, c-myc expression is maintained during the G1 phase cell cycle block produced by beryllium, *Cell prolifer.*, 1991, 24(2), 229-237
- Slebos R.J., Kibberlaar R.E., Dalesio O. et al.**, K-RAS oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung, *N. Engl. j. med.*, 1990, 323, 561-565
- Smith J.B., Dwyer S.D., and Smith L.**, Cadmium evokes inositol polyphosphate formation and calcium mobilization. Evidence for a cell surface receptor that cadmium stimulates and zinc antagonizes, *J. Biol. Chem.*, 1989, 264(13), 7115-7118
- Snyder R.D.**, Role of active oxygen species in metal-induced DNA strand breakage in human diploid fibroblasts, *Mutat. res.*, 1988, 193(3), 237-246

- Sorahan T., Lancashire R.J.**, Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States : an analysis with detailed job histories, *Occup. environ. med. (Lond)*, 1997, 54(3), 194-201
- Sorahan T., Lister A., Gilthorpe M.S., Harrington J.M.**, Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946-92, *Occup. environ. med. (Lond)*, 1995, 52(12), 804-812
- Sorell T.L., Graziano J.H.**, Effect of oral cadmium exposure during pregnancy on maternal and fetal zinc metabolism in the rat, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1990, 102, 537-545
- Splittgerber A.G., and Trappel A.L.**, Inhibition of glutathione peroxidase by cadmium and other metal ions, *Arch. biochem. biophys. (Print)*, 1979, 197(2), 534-542
- Staessen J., Amery A., Bernard A., Bruaux P., Buchet J.P. et al.**, Blood pressure, the prevalence of cardiovascular diseases, and cadmium exposure : a population study, *Am. j. epidemiol.*, 1991, 134, 257-267
- Steenland K., Ward E.**, Lung cancer incidence among patients with beryllium disease : a cohort mortality study, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1991, 83, 1380-1385
- Stengel B.**, Maladies rénales d'origine toxique professionnelle, *Encycl. méd.-chir. Néphrol. urol.*, 1996, 18-067-A-10, 8
- Sundaresan V., Ganly P., Hasleton P. et al.**, p53 and chromosome 3 abnormalities, characteristic of malignant lung tumours, are detectable in preinvasive lesions of the bronchus, *Oncogene (Basingstocke)*, 1992, 7, 1989-1997
- Suzuki C.M., Cherian M.G.**, Renal glutathione depletion and nephrotoxicity of cadmium-metallothionein in rats, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1989, 98, 544-552
- Swanson R.A., and Sharp F.R.**, Zinc toxicity and induction of the 72-kDa heat shock protein in primary astrocyte culture, *Glia*, 1992, 6(3), 198-205
- Tang N., Enger M.D.**, Cd²⁺-induced c-myc mRNA accumulation in NRK-49F cells is blocked by the protein kinase inhibitor H7 but not by HA1004, indicating that protein kinase C is a mediator of the response, *Toxicology (Amst.)*, 1993, 81(2), 155-164
- Tarik M.A., Qamar-un-Nisa, Fatima A.**, Concentrations of Cu, Cd, Ni, and Pb in the blood and tissues of cancerous persons in a Pakistani population, *Sci. total environ.*, 1995, 175(1), 43-48
- Tejwani G.A., Hanissian S.H.**, Modulation of mu, delta and kappa opioid receptors in rat brain by metal ions and histidine, *Neuropharmacology*, 1990, 29(5), 445-452
- Terpin T., Roach M.R.**, The effects of cadmium on the structure and elastic properties of carotid arteries from rats, *J. environ. pathol. toxicol.*, 1980, 3, 449-464

- Terracio L., Nachtigal M.,** Oncogenicity of rat prostate cells transformed *in vitro* with cadmium chloride, *Arch. toxicol.*, 1988, 61(6), 450-456
- Theocharis S., Margel A., Fasitsas C., Loizideu M., Deliconstantinos G.,** Acute exposure to cadmium causes time-dependent liver injury in rats, *Comp. biochem. physiol. C, Comp. pharmacol. toxicol.*, 1991, 99(1-2), 127-130
- Townshend R.H.,** Acute cadmium pneumonitis, a 17-year follow-up, *Br. J. Ind. Med.*, 1982, 39, 411-412
- Travis C.C., Etnier E.L.,** Dietary intake of cadmium in the United States : 1920-1975, *Environ. res. (N.Y.N.Y.: Print)*, 1982, 27, 1-9
- Tredaniel J., Boffetta P., Chastang C., Hirsch A.,** for the "Société de pneumologie d'Ile de France". Clinico-pathological features and survival of lung cancer patients in Paris (France), *Eur. j. cancer*, 1995, 31A, 2296-2301
- Tredaniel J., Boffetta P., Saracci R., Hirsch A.,** Environmental tobacco smoke and the risk of cancer in adults, *Eur J Cancer*, 1993, 29A, 2058-2068
- Trump B.F., Mc Dowell E.M., Glaxin F.,** The respiratory epithelium III. Histogenesis of epidermoid metaplasia and carcinoma in situ in the human, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1978, 61, 536-575
- Tsao M.S., Fraser R.S.,** Primary pulmonary adenocarcinoma with enteric differentiation, *Cancer*, 1991, 68, 1754-1757
- Types histologiques de tumeurs du poumon : 2^e ed, *Ann. Pathol. (Paris)*, 1981, 1(3), 177-191
- Urban T., Lebeau B.,** Diagnostic et bilan d'extension des cancers bronchiques primitifs non à petites cellules, *Encycl méd.-chir. Pneumol.*, 1995, 6-002-G-40, 11
- US Environmental Protection Agency,** Respiratory health effects of passive smoking : lung cancer and others disorders, Washington, Office of Research and Development, 1992
- US Public Health Service.** The health consequences of involuntary smoking. A report of the Surgeon General, Washington, US Government Printing Office, DHHS Publication No (CDC) 87-8398, 359, 1986
- Vahakangas K.H., Samet J.M., Metcalf R.A. et al.,** Mutations of p53 and ras genes in radon-associated lung cancer from uranium miners, *Lancet (Br. ed)*, 1992, 1, 576-580
- Verbost P.M., Flik G., Lock R.A., Wendelaar-Bonga S.E.,** Cadmium inhibits plasma membrane calcium transport, *J. membr. biol.*, 1988, 102(2), 97-104

- Vilaboa N.E., Calle C., Perez C., de Blas E., Garcia-Bermejo L., Aller P.,** cAMP increasing agents prevent the stimulation of heat-shock protein 70 (HSP70) gene expression by cadmium chloride in human myeloid cell lines, *J. Cell Sci.*, 1995, 108(8), 2877-83
- Waalkes M.P., Kovatch R., Rehm S.,** Effect of chronic dietary zinc deficiency on cadmium toxicity and carcinogenesis in the male Wistar (Hsd : (WI)BR) rat, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1991, 108, 448-456
- Waalkes M.P., Rehm S., Perantoi A.O., Coogan T.P.,** Cadmium exposure in rats and tumours of the prostate, *IARC Sci. publ.*, 1992, 118, 391-400
- Waalkes M.P., Thomas J.A., Bell J.V.,** Induction of hepatic metallothionein in the rabbit fetus following maternal cadmium exposure, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1982, 62, 211-218
- Wang C., Bhattacharyya M.H.,** Effect of cadmium on bone calcium and Ca⁴⁵ in nonpregnant mice on a calcium-deficient diet : evidence of direct effect of cadmium on bone, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1993, 120, 228-239
- West D.W., Slattery M.L., Robinson L.M., French T.K., Mahoney A.W.,** Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah : a case-control study with special emphasis on aggressive tumors, *CCC, Cancer causes control*, 1991, 20, 85-94
- Whanger P.,** Factors affecting the metabolism nonessential metals in foods, *Nutr. Toxicol.*, 1982, 1, 163
- White T.E., Baggs R.B., Miller R.K.,** Central nervous system lesions in the Wistar rat fetus following direct fetal injections of cadmium, *Teratology (Philadelphia)*, 1990, 42, 7-13
- Whittemore A.S., Di Ciccio Y., Provenzano G.,** Urinary cadmium and blood pressure : results from the NHANES II survey, *Environ. health perspect.*, 1991, 91, 133-140
- Williams W.J.,** United Kingdom Beryllium Registry : mortality and autopsy study, *Environ. health perspect.*, 1996, 104(5), 949-951
- Winter S.F. et al.,** Development of antibodies against p53 in lung cancer patients appears to be dependent on the type of p53 mutation, *Cancer res.*, 1992, 52, 4168-4174
- Wisniewska-Knypl J.M., Jablonska J., Myslak Z.,** Binding of cadmium on metallothionein in man : an analysis of a fatal poisoning by cadmium iodide, *Arch. toxicol.*, 1971, 28, 46
- Woolner L.B., Fontana R.S., Cortese D.A. et al.,** Roentgenographically occult lung cancer : Pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period, *Mayo clin. proc.*, 1984, 59, 453-466
- Worth P.H.,** Cyclophosphamide and the bladder, *Br. med. j.*, 1971, 3, 182-184

- Wuk B.J., Kingston R.E., Morimoto R.I.,** Human HSP70 promoter contains at least two distinct regulatory domains, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83(3), 629-633
- Yamada H., Miyahara T., Sasaki Y.F.,** Inorganic cadmium increases the frequency of chemically induced chromosome aberrations in cultured mammalian cells, *Mutat. res.*, 1993, 302(3), 137-145
- Yamamoto K., Kikuchi Y.,** A comparison of micronuclei induced by clastogens and by spindle poisons, *Mutat. res.*, 1990, 71, 127-131
- Yang M.S., Tang M.K., Wong R.N.,** Induction of metallothionein in the Reuber H-35 rat hepatoma cell, *Toxicology (Amst.)*, 1995, 104(1-3), 99-104
- Zheng H., Liu J., Choo K.H., Michalska A.E., Klaassen C.D.,** Metallothionein-I and -II knock-out mice are sensitive to cadmium-induced liver mRNA expression of c-jun and p53, *Toxicol. appl. pharmacol.*, 1996, 136(2), 229-35

TABLE DES MATIERES

PLAN	14
INTRODUCTION.....	15
CHAPITRE 1 : LE CADMIUM	16
1 GENERALITES	16
2 EXPOSITION	17
2.1 <i>Les sources d'exposition</i>	17
2.1.1 L'historique	17
2.1.2 Les modes d'obtention.....	17
2.2 <i>L'exposition humaine</i>	18
2.2.1 La pollution de l'air	18
2.2.2 L'accumulation dans la chaîne alimentaire.....	18
2.2.3 La population exposée d'une façon générale	19
2.2.4 Les travailleurs exposés au cadmium	19
3 CADMIUM ET INDUSTRIE	20
3.1 <i>Les procédés industriels</i>	20
3.1.1 La métallurgie du zinc	20
3.1.2 Le recyclage	21
3.2 <i>Les utilisations actuelles</i>	22
3.3 <i>Les caractéristiques physico-chimiques du cadmium et de ses composés minéraux</i>	23
4 CONSOMMATION DE CADMIUM.....	24
4.1 <i>Dans le monde occidental</i>	24
4.2 <i>En France</i>	25
5 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET METHODES D'ANALYSES .	26
5.1 <i>Le cadmium métal</i>	26

5.2	<i>Les composés minéraux du cadmium</i>	26
5.3	<i>Les méthodes d'analyses</i>	27
6	TOXICOCINETIQUE	28
6.1	<i>L'absorption</i>	28
6.2	<i>Le transport sanguin</i>	28
6.3	<i>La distribution tissulaire</i>	29
6.4	<i>L'excrétion</i>	30
6.5	<i>Les indices biologiques d'exposition</i>	31
7	MECANISMES DE L'ACTION TOXIQUE	35
7.1	<i>Les interactions des ions Cd²⁺ et Zn²⁺</i>	35
7.2	<i>Les interactions des ions Cd²⁺ et Ca²⁺</i>	35
7.3	<i>Les effets néphrotoxiques</i>	36
7.4	<i>Les effets sur le système cardiovasculaire</i>	37
7.5	<i>Les effets ostéotoxiques</i>	39
7.6	<i>Les effets sur la reproduction et le développement</i>	40
7.8	<i>Les effets cancérogènes</i>	41
8	TOXICITE	42
8.1	<i>La toxicité aiguë</i>	42
8.1.1	<i>Chez l'Homme, par voie orale</i>	42
8.1.2	<i>Chez l'Homme, par inhalation</i>	43
8.1.3	<i>Chez l'animal, par expérimentation</i>	45
8.2	<i>La toxicité chronique</i>	46
8.2.1	<i>Les signes d'exposition</i>	46
8.2.2	<i>L'atteinte rénale</i>	47
8.2.3	<i>L'atteinte osseuse</i>	48
8.2.4	<i>L'atteinte de l'arbre respiratoire</i>	49
8.2.5	<i>Les autres effets</i>	50
8.2.6	<i>L'effets chez l'animal</i>	50
	CHAPITRE 2 : CANCEROGENESE	51
1	RAPPELS DE BIOLOGIE MOLECULAIRE DE LA CELLULE	51
1.1	<i>Le cycle cellulaire</i>	51

1.2	<i>La cellule cancéreuse</i>	52
1.3	<i>Les expressions de la transformation maligne : exemple des cellules en culture</i>	52
1.4	<i>Le contrôle de la prolifération cellulaire</i>	53
1.5	<i>Les proto-oncogènes et les oncogènes</i>	55
1.6	<i>Les anti-oncogènes</i>	56
2	CANCEROGENESE CHIMIQUE	57
2.1	<i>L'Historique</i>	57
2.2	<i>Les substances chimiques cancérigènes</i>	59
2.2.1	Définitions	59
2.2.2	Classification	59
2.2.3	L'activation métabolique	60
2.2.4	Le potentiel cancérigène	61
2.2.5	L'inactivation des réactifs électrophiles	61
2.3	<i>Les processus de la cancérogenèse</i>	63
2.3.1	La cancérogenèse	63
2.3.2	L'initiation	64
2.3.3	La promotion	66
2.3.4	La progression	67
2.4	<i>Les actions des protéines oncogènes</i>	68
2.5	<i>Conclusion</i>	70
3	MECANISMES CELLULAIRES ET MOLECULAIRES DE LA TOXICITE DU CADMIUM	71
3.1	<i>Les mécanismes de mort cellulaire</i>	71
3.1.1	Apoptose et nécrose	72
3.1.2	Stress oxydatif	72
3.1.3	Homéostasie des ions intracellulaires	73
3.1.4	Dysfonctionnement mitochondrial et diminution de l'ATP	73
3.1.5	Lésion de membrane plasmatique	73
3.2	<i>Les mécanismes de génotoxicité</i>	74
3.2.1	Altérations de chromosomes	74
3.2.2	Lésion et réparation de l'ADN	75
3.3	<i>Les interactions avec les voies de signalisation</i>	76
3.3.1	Interaction avec les récepteurs	76

3.3.2	Interaction avec les canaux ioniques.....	76
3.3.3	Interaction avec la protéine G	77
3.3.4	Interaction avec les Phosphatases / Kinases	77
3.3.5	Expression de gènes spécifiques.....	78
3.4	<i>L'altération des systèmes antioxydants</i>	78
3.4.1	Enzymes antioxydantes	79
3.4.2	Effet des métaux sur le glutathion cellulaire	79
3.4.3	Induction de métallothionéine.....	80
3.4.4	Induction des protéines de choc thermique	81

CHAPITRE 3 : RAPPELS SUR LES TUMEURS DES VOIES EXCRETRICES SUPERIEURES 83

1	ANATOMIE DES VOIES EXCRETRICES SUPERIEURES	83
1.1	<i>Le haut appareil urinaire</i>	83
1.2	<i>La voie excrétrice supérieure</i>	83
1.2.1	Les voies excrétrices intrarénales.....	84
1.2.2	La voie excrétrice extrarénale	84
2	HISTOLOGIE DE LA VOIE EXCRETRICE SUPERIEURE.....	84
2.1	<i>La muqueuse</i>	85
2.2	<i>La musculuse</i>	85
2.3	<i>L'adventice</i>	85
3	LES TUMEURS DE LA VOIE EXCRETRICE URINAIRE SUPERIEURE	85
3.1	<i>Epidémiologie</i>	86
3.2	<i>Les facteurs étiologiques</i>	86
3.3	<i>Anatomopathologie</i>	87
3.3.1	Les tumeurs urothéliales papillaires.....	87
3.3.2	Les tumeurs épithéliales non papillaires.....	87
3.3.3	Diagnostic différentiel : la tumeur primitive du rein.....	88
3.4	<i>Le diagnostic clinique</i>	90
3.4.1	Les circonstances de découverte.....	90
3.4.2	L'examen clinique	90
3.5	<i>Les examens complémentaires</i>	91
3.5.1	Les explorations radiologiques	91
3.5.2	Les explorations endoscopiques.....	94

3.5.3 Les frottis urinaires	94
3.6 <i>Les méthodes de traitement</i>	95
CHAPITRE 4 : RAPPELS SUR LES CANCERS BRONCHIQUES PRIMITIFS NON A PETITES CELLULES	97
1 INTRODUCTION.....	97
2 EPIDEMIOLOGIE.....	97
2.1 <i>Epidémiologie descriptive</i>	97
2.2 <i>Epidémiologie analytique</i>	98
2.3 <i>Conclusion</i>	99
3 DIAGNOSTIC	100
3.1 <i>Les signes cliniques</i>	100
3.1.1 Les circonstances de découverte.....	100
3.2.2 L'examen clinique	103
3.2 <i>Les examens biologiques et radiologiques</i>	104
3.2.1 Les examens biologiques non spécifiques	104
3.2.2 Les tests biochimiques	105
3.2.3 Les examens radiologiques	105
3.2.4 La bronchoscopie.....	107
3.2.5 L'examen cytologique d'expectoration	109
3.2.6 La ponction pulmonaire transthoracique	109
3.3 <i>L'histologie</i>	110
3.3.1 Les classifications.....	110
3.3.2 Les carcinomes épidermoïdes	112
3.3.3 Les adénocarcinomes	112
3.3.4 Les carcinomes à grandes cellules	113
3.4 <i>Le bilan d'évaluation préthérapeutique</i>	113
3.4.1 L'état général	113
3.4.2 L'état fonctionnel	114
3.4.3 L'état d'extension.....	114
4 TRAITEMENT.....	115
CHAPITRE 5 : MALADIE PROFESSIONNELLE	117
1 DEFINITION.....	117

2 ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	117
2.1 <i>La présomption d'origine</i>	117
2.2 <i>Les tableaux</i>	118
2.3 <i>Le délai de prise en charge</i>	118
2.4 <i>La durée d'exposition au risque</i>	118
3 MODES DE RECONNAISSANCE D'UNE MALADIE PROFESSIONNELLE	119
3.1 <i>Application du 2^e alinéa de l'article L 461-1 du Code de la Sécurité Sociale</i>	119
3.2 <i>Application du 3^e alinéa de l'article L 461-1 du Code de la Sécurité Sociale</i>	119
3.3 <i>Application du 4^e alinéa de l'article L 461-1 du Code de la Sécurité Sociale</i>	119
4 DECLARATION D'UNE MALADIE PROFESSIONNELLE	120
4.1 <i>Les obligations de la victime</i>	120
4.2 <i>Les obligations du médecin</i>	120
4.3 <i>Les obligations de la Caisse primaire d'assurance maladie</i>	120
5 LE SYSTEME COMPLEMENTAIRE	121
5.1 <i>La loi 93-121 du 27 janvier 1993</i>	121
5.2 <i>Les attributions du CRRMP</i>	121
5.3 <i>Le CRRMP</i>	122
5.3.1 <i>Sa composition</i>	122
5.3.2 <i>Son fonctionnement</i>	122
5.3.3 <i>Ses missions</i>	122
5.4 <i>La procédure de reconnaissance du système complémentaire</i> ...	123
5.5 <i>Le dossier présenté au CRRMP</i>	123
6 CONSEQUENCES DE LA RECONNAISSANCE	124
6.1 <i>De la part de la Sécurité Sociale</i>	124
6.2 <i>De la part de la Commission technique d'orientation et de reclassement professionnel</i>	124
6.3 <i>De la part de l'employeur</i>	125
CHAPITRE 6 : CAS CLINIQUE	126

1 HISTOIRE DE LA MALADIE	126
2 EVOLUTION CLINIQUE.....	129
3 ANTECEDENTS PROFESSIONNELS	130
4 RECHERCHE ETIOLOGIQUE ET CONSEQUENCES	132
CHAPITRE 7 : DISCUSSION.....	134
CONCLUSION.....	146
ANNEXES	147
BIBLIOGRAPHIE	150
TABLE DES MATIERES	168
SERMENT D'HIPPOCRATE	175

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° 55

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

GUIHAL Françoise, Exposition professionnelle chronique au cadmium et carcinomes épidermoïdes : revue de la bibliographie à partir d'un cas clinique (Thèse : Médecine ; Limoges, 1998)

RESUME :

De nouvelles pathologies professionnelles sont apparues avec le développement industriel moderne, notamment les effets cancérogènes. Dans le cas du cadmium et de ses composés, les mécanismes de cancérogenèse ne sont pas encore complètement élucidés.

L'origine de cette thèse est le cas d'une femme exposée au cadmium pendant toute sa carrière professionnelle, qui a présenté des carcinomes épidermoïdes rénal et bronchique, ce dernier étant reconnu comme pathologie professionnelle.

L'objectif de ce travail est, après des rappels de cancérogenèse et de toxicologie, d'apporter des éléments de précision sur le rôle du cadmium dans la survenue de cancer chez l'Homme. Enfin, cette étude met en évidence l'importance de la prévention et le rôle clé du médecin du travail dans l'application de celle-ci.

MOTS-CLES :

Cadmium
Cancer épidermoïde
Médecine du travail
Pathologie professionnelle
Poumon
Rein

JURY :

Président : Monsieur le Professeur DUMONT
Juges : Monsieur le Professeur BROCHARD
Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur PUJOL
Membre invité : Madame le Docteur BUONO-MICHEL