

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2017

N° 145

**THESE**

pour le

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

DES de Médecine du Travail

par

Eléonore SAUSSINE

née le 20 janvier 1987 à Mulhouse

---

Présentée et soutenue publiquement le 18.10.2017

---

**Cancer de la prostate et exposition à des nuisances professionnelles : à propos d'un cas d'angiosarcome.**

---

**Président :** Monsieur le Professeur Jérôme Rigaud

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Dominique Dupas

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jérôme Rigaud,  
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Dominique Dupas,  
Merci pour votre formation, votre accompagnement, votre supervision et vos enseignements pendant ces 4 années d'internat. Votre disponibilité et vos conseils ont été précieux dans l'aboutissement de cette thèse et dans le bon déroulement de mes études. Soyez assurée de mon profond respect et de toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Christian Laboisse,  
Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Pierre Pottier,  
Merci d'avoir accepté de juger mon travail, vous m'avez permis de soutenir ma thèse à la date prévue. Soyez assuré de mon entière reconnaissance et de mes remerciements respectueux.

A Madame le docteur Martine Garin, médecin conseil,  
Votre aide a été précieuse dans l'avancé de ce travail. Je vous en remercie infiniment et soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A Madame Linda Larabi, animatrice RNV3P-ANSES,  
Merci pour votre aide dans l'avancé de ce travail, soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A Madame le docteur Véronique Lindner (pathologiste au CHU de Strasbourg),  
Merci pour vos renseignements concernant l'angiosarcome de la prostate. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mes remerciements respectueux.

A Othman Laghamari (interne en pathologie à Nantes),  
Merci pour ton aide, ta relecture et les photos qui m'ont permis d'illustrer la partie sur l'angiosarcome de la prostate.

A l'ensemble des internes de Nantes en médecine du travail et à tous mes ami(e)s nantais(es),  
Merci pour tous ces bons moments passés pendant ces 4 années qui ont été riches en belles rencontres et beaux moments. Je quitte bientôt Nantes, mais je ne vous oublierai pas.

Je remercie particulièrement ma famille,

Merci à mes parents pour votre amour, pour votre inconditionnel soutien tout au long de mes études, vos précieux conseils et votre disponibilité. J'ai beaucoup de chance de vous avoir comme parents.

Merci à mon papa, pour toutes tes relectures, tes conseils et tes remarques. Ce sujet n'a probablement pas été choisi sans raison, les gènes pour ta passion pour l'urologie m'ont sûrement été transmis.

Merci à mes frères et ma sœur pour votre amour et votre soutien.

Merci à mes belles-sœurs et mon beau-frère, à ma nièce et mon neveu.

Merci à Jean-Noël, mon Nono, pour ton amour, ta patience, ton soutien et ta précieuse aide pour cette thèse. Plus que quelques jours avant de te rejoindre enfin à Nancy.

A mes grands-parents pour leur amour et leur soutien. A Georges, merci pour toutes ces heures passées à relire ma thèse, merci pour tes remarques et tes conseils.

A ma tante Sylvie, pour ta relecture et tes conseils.

## Liste des abréviations

<b>AFU</b>	Association Française d'Urologie
<b>AGRICAN</b>	AGRIculture et CANcer
<b>AGRICOH</b>	Agricultural Consortium of Agricultural Health Studies
<b>CCAFU</b>	Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
<b>CCPPE</b>	Centre de Consultation de Pathologie Professionnel
<b>CHU</b>	Centre Hospitalo-Universitaire
<b>CIRC</b>	Centre International de Recherche contre le Cancer
<b>CPPE</b>	Centre de Pathologie Professionnelle et Environnementale
<b>CRRMP</b>	Centre de Régional de Reconnaissance en Maladie Professionnelle
<b>EPICAP</b>	EPIdémiologie des Cancers de la Prostate
<b>ERSPC</b>	European Randomised Study
<b>FNCLCC</b>	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>INERIS</b>	Institut National de l'Environnement industriel et de RISques
<b>INSERM</b>	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
<b>IPP</b>	Incapacité permanente partielle
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>ISUP</b>	International Society of Urological Pathology
<b>PSA</b>	Antigène Prostatique Spécifique
<b>RCP</b>	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
<b>RNV3P</b>	Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles
<b>RR</b>	Risque Relatif
<b>SST</b>	Service de Santé au Travail
<b>SNC</b>	Système Nerveux Central
<b>TR</b>	Toucher Rectal
<b>VLEP</b>	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS .....	2
Introduction .....	7
A. Présentation de la thèse.....	7
B. Présentation du cas .....	8
1. Histoire de la maladie .....	8
2. Recherche d'un facteur d'exposition professionnelle .....	9
I. Cancer de la prostate .....	11
A. Brefs rappels épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques.....	11
1. Epidémiologie.....	11
2. Diagnostic.....	14
3. Traitement.....	16
B. Les causes.....	18
1. Facteurs connus.....	18
2. Agents chimiques suspectés d'être cancérogènes pour la prostate .....	19
C. Demande de reconnaissance en maladie professionnelle pour le cancer de la prostate .....	40
1. Centres de consultation en pathologie professionnelle et environnementale (CCPPE) .....	40
2. Reconnaissance en maladie professionnelle .....	45
3. Base de données du CRRMP .....	47
II. L'Angiosarcome .....	55
A. Définitions .....	55
1. Le sarcome .....	55
2. Le sarcome des tissus mous.....	55
3. L'angiosarcome.....	56
B. L'histoire naturelle des sarcomes des tissus mous .....	57
C. Angiosarcome de la prostate.....	58
III. La vie sur une plateforme pétrolière .....	69
A. Généralités .....	69
1. Définitions .....	69
2. Historique .....	69
3. Types de plateformes .....	70
B. Agencement du champ pétrolier.....	73
C. Extraction du pétrole.....	74
1. Le forage de puits .....	74

2. Traitement.....	75
3. Stockage .....	75
4. Transport.....	75
D. La vie d'un ingénieur sur une plateforme pétrolière .....	75
E. Exposition professionnelle .....	76
1. Agents chimiques .....	76
2. Rayonnements ionisants .....	78
IV. Discussion.....	79
Conclusion .....	82
Bibliographie .....	83

# Introduction

## A. Présentation de la thèse

Le service de pathologie professionnelle du CHU de Nantes a été sollicité par un urologue au sujet d'un homme de 44 ans, ingénieur sur une plateforme pétrolière en Angola, décédé d'un angiosarcome de la prostate en janvier 2016, 1 mois et demi après que le diagnostic eut été porté. La question de l'éventuelle origine professionnelle de cet angiosarcome de la prostate était alors posée. Une revue de la littérature médicale a permis de retrouver vingt cas d'angiosarcomes de la prostate. Dans la plupart des articles répertoriés, 3 substances chimiques sont évoquées comme pouvant être à l'origine d'un angiosarcome. Ces trois éléments sont le chlorure de vinyl monomère, le dioxyde de thorium et l'arsenic. Tous les trois et surtout le chlorure de vinyl ont été décrits comme responsables d'angiosarcomes du foie. Dans l'état actuel des tableaux de maladies professionnelles, seul l'angiosarcome survenu à la suite d'une exposition au chlorure de vinyl peut être reconnu en maladie professionnelle et ceci dans le cadre du tableau n°52 du régime général. Ce tableau n°52 ne précise d'ailleurs pas la localisation de l'angiosarcome (annexe 1).

En France, le cancer de la prostate est le cancer le plus diagnostiqué chez l'homme de plus de 50 ans et reste exceptionnel avant 40 ans. Dans notre pays, le cancer de la prostate représente la 2<sup>ème</sup> cause de décès par cancer chez l'homme (9 000 décès/an), après le cancer du poumon soit 10 % des décès par cancer. Son incidence est stable depuis quelques années avec 50 000 nouveaux cas par an en France. A ce jour les facteurs de risques sont très peu connus, à l'exception de l'âge, des antécédents familiaux, des origines ethniques (africaines subsahariennes) et de l'imprégnation androgénique normale (les hommes castrés, eunuques, et les déficitaires en 5 alpha réductase ne développent pas de cancer de la prostate). Le cancer de la prostate est un cancer hormonodépendant sous l'influence des androgènes.

Des études ont suggéré l'existence d'une association significative entre des facteurs environnementaux et professionnels et le cancer de la prostate, mais sans qu'un lien causal ait pu être démontré. Une étude canadienne publiée en août 2016 (1), conclut que le cancer de la prostate pourrait être lié à une exposition professionnelle et notamment dans l'industrie du bois.

En raison de son hormonodépendance, de nombreux articles ont recherché le lien entre le cancer de la prostate et les pesticides, certains de ces derniers étant connus pour être des perturbateurs endocriniens. Le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) fait état de certains agents possiblement cancérigènes pour la prostate (« *limited evidence* »).

Dans le domaine urologique, seuls les cancers de la vessie et des voies urinaires peuvent faire l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle en fonction de l'exposition professionnelle dans le cadre des tableaux 15 ter et 16 bis. En l'état actuel de la réglementation, il n'existe aucun tableau de maladie professionnelle pour l'adénocarcinome de la prostate. Seul l'angiosarcome de la prostate pourrait être reconnu en maladie professionnelle si une exposition au chlorure de vinyle était prouvée.

Notre travail consiste en une revue de la littérature sur la possible association entre l'exposition à certaines substances et l'apparition d'un cancer de la prostate en général et d'un angiosarcome de la prostate en particulier.

## **B. Présentation du cas**

### **1. Histoire de la maladie**

Monsieur N.D., né le 19/10/1971, a été hospitalisé le 7 décembre 2015, pour bilan d'une altération de l'état général associée à une hématurie avec caillottage vésical et syndrome de masse prostatique. Dans les antécédents du patient, on notait une discopathie lombaire, un tabagisme actif et une dengue traitée il y a plusieurs années. Le patient présentait des signes fonctionnels urinaires depuis 6 mois à type de pollakiurie associée à une hématurie apparue quelques semaines avant son hospitalisation. L'altération de l'état général consistait en un amaigrissement de 20 kg en 6 mois associé à des sueurs nocturnes.

Devant la persistance de l'hématurie et du caillottage une adénomectomie prostatique par voie haute a été rapidement réalisée. L'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse a montré un angiosarcome prostatique épithélioïde de grade 2 de malignité (Grading FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) : différenciation : 3, mitose : 2, nécrose : 0 ou 1).

Les suites opératoires ont été compliquées par la réapparition d'un syndrome hémorragique avec déglobulisation, consécutif à un saignement actif de l'artère vésico-prostatique droite. Une embolisation sélective radiointerventionnelle a été réalisée le 20 décembre 2015.

Après discussion en « staff RCP » (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire), il a été décidé de proposer une pelvectomie totale avec : cysto-prostatectomie totale et dérivation urinaire externe non continente selon Bricker, exérèse du rectum et réalisation d'une colostomie terminale. Cette intervention s'est compliquée d'un syndrome occlusif associé à un tableau septique. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien, réalisé le 14 janvier, a mis en évidence des lésions suspectes probablement secondaires au niveau thoracique associées à une récurrence de l'hématome pelvien.

L'état de santé du patient s'étant très dégradé il a été décidé de ne pas réaliser de nouvelle chirurgie. En raison de l'évolution agressive de ce sarcome, une chimiothérapie palliative a été proposée sous réserve de la faisabilité du traitement.

L'état de santé du patient a continué à se dégrader et Monsieur N.D. est décédé le 26 janvier 2016.

## **2. Recherche d'un facteur d'exposition professionnelle**

Afin de connaître le curriculum laboris du patient, sa femme est contactée par courrier puis par téléphone. Il lui a été expliqué que l'urologue qui avait pris en charge son mari s'était interrogé sur l'existence d'un lien entre l'angiosarcome et l'exposition professionnelle et qu'il avait sollicité le service de pathologie professionnelle de Nantes afin de trouver une réponse. Elle a été informée du travail qui allait être mené afin de rechercher si son mari avait été exposé à un élément particulier au cours de sa carrière qui pourrait être en cause dans le développement d'un angiosarcome de la prostate.

Dans un premier temps, Madame N.D. nous a décrit le parcours professionnel et les différentes missions de son mari, en fonction de ses connaissances. Elle nous a informés que les données seraient partielles car elle ne parlait que très peu « travail » avec son mari. Dans un deuxième temps, Madame N.D. nous a mis en relation avec le collègue de son mari. Cette personne nous a expliqué qu'il travaillait en binôme avec Monsieur N.D. et a ainsi pu nous renseigner sur son poste via un questionnaire envoyé par mail. Nous l'avons questionné sur les objectifs et les moyens de son poste. Nous avons également essayé de recueillir des données sur les différents risques auxquels il aurait été exposé et notamment les risques chimiques. Les données recueillies auprès du collègue sont fragmentaires car ce dernier n'a pas accès à tous les éléments techniques nécessaires à une analyse détaillée du poste de travail. Les différents agents chimiques ou physiques identifiés comme risques professionnels par le salarié seront détaillés plus loin dans le chapitre IV.

Monsieur N.D. travaillait depuis 1998 sur des plateformes pétrolières. Ses missions étaient d'assurer le parfait fonctionnement des machines. Il avait été amené en début de carrière à participer au repérage des défaillances techniques, à l'entretien et à la maintenance de ces machines. Sa formation et son expérience lui avaient permis dans un deuxième temps de diriger des équipes techniques mais lorsque ses équipes n'arrivaient pas à gérer un problème, c'est lui qui prenait part aux opérations. Les plateformes pétrolières au large de la Guyane et de l'Angola étaient son lieu d'action. Autoentrepreneur, il ne bénéficiait pas du statut de salarié et n'avait donc pas d'obligation de se faire suivre en médecine du travail. Il travaillait pour des sociétés missionnées par les grands groupes pétroliers et pour des entreprises s'occupant du transport maritime pétrolier et du stockage

d'hydrocarbures. Depuis 2008, il travaillait pour une entreprise publique, chargée de l'exploitation et de la production de pétrole et de gaz naturel en Angola.

Le seul suivi médical qui lui avait été imposé par les autorités angolaises se résumait à un examen médical annuel avec un bilan biologique afin de vérifier son état de santé et l'absence de pathologie contagieuse. Son dernier bilan biologique subi en 2015 était sans particularité, semble-t-il. Il aura donc travaillé pendant 17 ans sur les plateformes pétrolières.

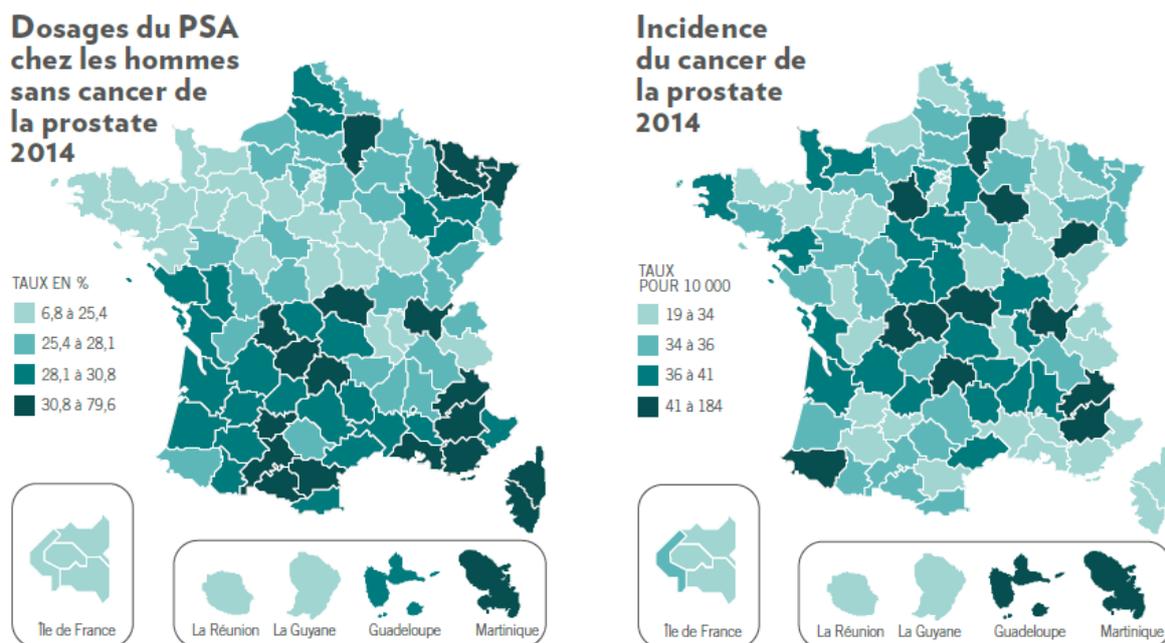
# I. Cancer de la prostate

## A. Brefs rappels épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques

### 1. Epidémiologie

En France le cancer de la prostate reste à l'heure actuelle le cancer le plus diagnostiqué chez l'homme de plus de 50 ans, 16% des cas incidents de l'ensemble des cancers et 28% des cas chez l'homme (2). Il reste exceptionnel avant 40 ans. Le cancer de la prostate est la 3<sup>ème</sup> cause de décès par cancer chez l'homme (9 000 décès/an), après le cancer du poumon (30 000/an) et le cancer colorectal (18 000/an) (3). Il représente 7.5 % de l'ensemble des décès par cancer. Le taux de mortalité augmente avec l'âge, plus des trois quarts de décès surviennent après 75 ans, avec une médiane de 83 ans (3-5). L'évolution de la mortalité est en baisse depuis la fin des années 1990 (de 18/100 000 en 1990 à 10.5/100 000 en 2011) surtout chez les sujets les plus jeunes (3) en lien avec le dépistage précoce mais aussi grâce à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique. Par contre l'incidence du cancer de la prostate est stable depuis quelque années (50 000 cas par an en France (3)) après avoir connu une augmentation jusqu'en 2011 essentiellement en raison du dépistage généralisé. La diminution depuis 2011 peut s'expliquer par l'épuisement probable de la réserve des cancers et que maintenant on ne dépiste que les vrais nouveaux cas en raison du dépistage mais également du vieillissement de la population.

Il faut également noter que l'incidence du cancer de la prostate et sa mortalité sont plus élevées aux Antilles françaises qu'en France métropolitaine (50 % des cas incidents masculins -140/100 000). L'explication porte sur 2 éléments: l'origine ethnique africaine de la majorité de cette population insulaire mais aussi probablement la pollution environnementale au Chlordécone (6), ce qui sera détaillé dans le paragraphe B de ce chapitre.



Données issues de l'Assurance Maladie – SNIRAM – Régime général, hommes de plus de 40 ans – Taux standardisés sur l'âge.

Figure 1 : Incidence du cancer de la prostate et dosage du PSA – 2014, issue du SNIRAM

Le dépistage du cancer de la prostate est controversé. Cette controverse a été renforcée par les résultats de deux études randomisées en 2012 puisque leurs résultats sur les mortalités spécifiques sont contradictoires. La première étude, une étude américaine (7) a suivi 76 685 hommes âgés entre 55 et 74 ans et n'a pas trouvé de bénéfice d'un dépistage annuel organisé (dosage de PSA et toucher rectal) par rapport à un dépistage sauvage sur la mortalité du cancer de la prostate. Mais cette étude présente de multiples biais dont le plus important était un dépistage sauvage important par dosage du PSA dans le groupe sensé ne pas être soumis au dépistage. L'ERSPC (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer)(8), à contrario objective qu'un dépistage basé sur le dosage du taux de PSA réduit significativement de 21 % la mortalité du cancer de la prostate à 13 ans (9). Cette étude a porté sur 182 160 hommes âgés de 50 à 74 ans. Si le dépistage du cancer de la prostate réduit la mortalité du cancer de la prostate, l'étude met également en avant que la pratique de ce dépistage a pour effet secondaire de diagnostiquer un nombre non négligeable de cancers jugés indolents, qui ne nécessitent probablement pas d'être traités immédiatement. Le dépistage expose donc à un « sur traitement » de patients qui pourraient être simplement surveillés. Cette étude a donc contribué à renforcer la pratique de la surveillance active face aux cancers indolents.

En raison du risque de « sur traitement », la Haute Autorité de Santé (HAS recommandation de 2013 (10)) maintient son opposition à la réalisation de ce dépistage de masse que ce soit dans la population générale ou dans celle à haut risque. Ce qui a été confirmé dans l'AVIS N°

2016.0026/AC/SEESP du 16 mars 2016 du Collège de la Haute Autorité de Santé destiné au médecins généralistes concernant le dépistage du cancer de la prostate chez l'homme asymptomatique par un premier dosage du PSA (11).

En revanche, le dépistage du cancer de la prostate a prouvé son efficacité dans la diminution de la mortalité spécifique de la maladie. L'ERSPC objective un gain de survie spécifique de 21 % à 13 ans (9) et l'étude de Göteborg objective même ce gain à 42 % (12). Cette diminution s'explique par la prise en charge précoce des cancers mais également par une diminution du diagnostic des formes métastatiques, ce qui limite la morbidité et les coûts des traitements des formes avancées (2).

Depuis 2013, l'AFU (Association Française d'Urologie) a mis en place une stratégie dans la détection précoce du cancer de la prostate. Cette stratégie se fonde sur l'information des hommes à tous les temps de leur prise en charge et sur la définition d'une stratégie individualisée en fonction des facteurs de risque et de la valeur du PSA (cf figure 2). Le dépistage précoce s'adresse exclusivement aux hommes en bon état fonctionnel et à la probabilité de survie prolongée. Une information non ambiguë est indispensable au préalable. Cette procédure repose sur la recherche de facteurs de risques (familiaux et ethniques), le toucher rectal, et le dosage du PSA. Ce dépistage est proposé aux hommes à partir de 45 ans pour ceux présentant un risque familial ou ethnique ou à partir de 50 ans pour les autres. Dans le cadre des facteurs de risque, ce dépistage est à proposer tous les 2 ans. Pour les autres un intervalle optimal n'a pas été encore établi.

En conclusion, il faut à la fois une évaluation de la part du médecin ainsi qu'une information du patient.

**Tableau 2. Les points clés de la stratégie de la détection précoce du CaP.**

Procédure s'adressant exclusivement aux hommes en **bon état fonctionnel** et à la **probabilité de survie prolongée**.  
Procédure précédée d'une information non ambiguë indispensable.  
Procédure reposant sur la **recherche de facteurs de risque** (familiaux et ethniques), le **toucher rectal** et le **dosage du PSA**.  
Procédure **initiée à 50 ans** en absence de facteur de risque, à **45 ans en cas de facteur de risque familial** ou ethnique.  
Procédure **interrompue à 75 ans** généralement.  
Procédure à répéter probablement **tous les 2 ans en cas de facteur de risque**, mais intervalle optimal encore non établi (pas de nécessité de répéter la procédure annuellement sauf exception).  
Procédure nécessitant une **évaluation**.

(Figure 2 issue de l'article *Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU (Comité de cancérologie de l'Association Française d'urologie): Cancer de la prostate(2)*)

À ce jour, aucune agence ou autorité sanitaire dans le monde n'a rendu d'avis favorable à la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA. Par ailleurs, aucune recommandation ne propose en routine le dosage du PSA chez les hommes asymptomatiques non informés et non consentants.

## **2. Diagnostic**

### **a. A l'interrogatoire et examen clinique**

Le plus souvent le diagnostic du cancer se fait de manière fortuite, lors d'un dépistage précoce par dosage du PSA anormalement élevé, alors que le patient est asymptomatique.

La présence devenue rare de certains symptômes doit évoquer un cancer localement avancé ou métastatique :

- des signes fonctionnels urinaires (irritatifs ou obstructifs),
- une hématurie,
- une altération de l'état général,
- des douleurs osseuses (métastases osseuses ?),
- des signes neurologiques (compression médullaire par des métastases rachidiennes ?)
- un œdème d'un des membres inférieurs (compression veineuse par des adénopathies métastatiques).

### **b. Le toucher rectal (TR)**

Le toucher rectal est recommandé préalablement à la prescription du dosage du PSA total (2). Les signes devant faire évoquer un cancer sont :

- Un nodule dur, irrégulier, non douloureux,
- L'envahissement de la capsule, des vésicules séminales ou des organes de voisinage.

La présence de ces signes est associée à un risque plus élevé de tumeur indifférenciée, et constitue une indication aux biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA.

### **c. Dosage du PSA (Prostatic Specific Antigen)**

Le diagnostic biologique se fait en dosant le PSA total sérique. Le PSA est une protéine caractéristique de l'épithélium prostatique mais pas du cancer de la prostate. En effet d'autres pathologies comme l'hyperplasie bénigne de la prostate, ou la prostatite (inflammation et/ou infection de la prostate) modifient son taux.

La valeur normale du taux sérique du PSA varie selon l'âge. Pour un homme de 60 ans, elle est normale quand elle est < 4 ng/ml. Cette valeur augmente avec l'âge. Elle est également plus basse chez les hommes plus jeunes (<3ng/ml pour les hommes de 50 ans). Si le taux est supérieur à la normale, on doit discuter l'indication de biopsies prostatiques. Le risque de cancer de la prostate augmente avec la valeur du PSA total.

Le rapport PSA libre /PSA total peut aussi aider au diagnostic surtout pour des taux compris entre 4 et 10 ng/ml avec des biopsies normales.

Le test PROPSA, le score PHIPSA, et le rapport ARNm PCA3/PSA, sont disponibles en France mais peu réalisés car non remboursés, et peuvent apporter une aide à l'indication de biopsies.

#### **d. Les biopsies prostatiques**

Les biopsies de la prostate permettent d'affirmer le diagnostic de cancer de la prostate dès lors qu'elles sont positives. L'examen anatomopathologique détermine la forme histologique. Les biopsies se font à l'aide de l'échographie. L'IRM peut aider à localiser des zones anormales de la prostate. Une récente étude (13) a démontré la capacité de l'IRM à réduire d'un tiers le nombre de biopsies inutiles et à déceler les cancers pouvant menacer à terme la vie des patients dans 93 % des cas. En effet, les techniques de fusion d'image IRM/échographie permettent de mieux guider les biopsies et d'autre part dans les cas où l'IRM est normale, on peut éventuellement ne pas faire de biopsies ce qui contribue à en réduire le nombre.

La forme histologique la plus fréquente est l'adénocarcinome qui se développe préférentiellement dans la partie périphérique de la prostate par opposition à la zone de transition où se développe l'hyperplasie bénigne. Il existe d'autres formes histologiques mais qui sont rares : le carcinome neuroendocrine et le sarcome.

L'examen anatomopathologique détermine également le score histo-pronostique de Gleason. Ce score a été décrit en 1966, puis modifié en 2005 (14) et dernièrement en 2014 (15). Il est basé sur l'architecture des glandes (5 grades allant de 1 à 5), en additionnant les 2 grades les plus représentés de la tumeur. Jusqu'en 2014 la somme de ces 5 grades définissait 9 scores d'agressivité allant de 2 à 10. Plus le chiffre est haut, plus la tumeur est agressive.

Actuellement il est recommandé d'utiliser la nouvelle classification, proposée par l'ISUP (International Society of Urological Pathology) en 2014 (15) avec les groupes pronostiques suivants:

- Groupe 1 : anciennement score de Gleason 6 (3+3) : tumeur bien différenciée.
- Groupe 2 : score de Gleason 7 (3+4) : tumeur bien à moyennement différenciée.
- Groupe 3 : score de Gleason 7 (4+3) : tumeur moyennement différenciée.
- Groupe 4 : score de Gleason 8 (4+4, 3+5, ou 5+3) : tumeur peu différenciée.
- Groupe 5 : score de Gleason 9 ou 10 (comprenant des cellules de grade 5): tumeur indifférenciée.

Ce score est considéré comme le principal facteur pronostique du cancer de la prostate.

La classification de d'Amico, proposée par A.V d'Amico et al en 1998 (16), utilise le taux de PSA pré-opératoire, le score de Gleason et le stade clinique TNM pour guider la prise en charge du cancer en fonction de son risque de progression :

- Risque faible : PSA < 10 ng/ml et score de Gleason < ou égal à 6 et stade clinique T1c ou T2a.
- Risque intermédiaire : PSA compris entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason de 7 ou stade T2b.
- Risque élevé : PSA > 20ng/ml ou score de Gleason > ou égal à 8 ou stade clinique T2c.

#### e. Le bilan d'extension

L'IRM, le scanner et la scintigraphie osseuse sont nécessaires pour le bilan d'extension du cancer de la prostate à la recherche de métastases locorégionales ou à distance (notamment osseuses).

### 3. Traitement

La prise en charge du cancer de la prostate passe, comme pour beaucoup d'autres cancers, par une discussion au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Les différentes options thérapeutiques sont :

- Une **surveillance active** pour les patients du groupe au risque faible de progression selon la classification de d'Amico, ou pour ceux ayant eu une à trois biopsies maximum positives sur au moins 10 biopsies, ou si la longueur tumorale est faible sur le prélèvement. Cette surveillance consiste en un suivi par un dosage du PSA tous les 6 mois et des biopsies régulières.
- La **prostatectomie totale** (patient < 75 ans avec espérance de vie > 10 ans). Elle comporte l'exérèse de la prostate et des vésicules séminales ainsi que l'anastomose vésico-urétrale. Cette méthode a de nombreux effets secondaires comme l'incontinence, ou encore des dysfonctions érectiles.
- La **radiothérapie externe** : c'est l'irradiation (guidée par l'image) de la loge prostatique par une dose de 76-78 Gy.

Les effets secondaires de la radiothérapie sont :

- o la cystite radique,
- o une dysfonction érectile,

- la rectite radique,
  - la sténose urétrale,
  - une tumeur radio-induite avec un risque relatif de 1.5 pour le cancer du rectum et de la vessie.
  - L'angiosarcome de la prostate pourrait également être évoqué dans le cadre des effets secondaires. En effet sur les 20 cas décrits dans la littérature, 8 cas font suite à une radiothérapie pour traitement d'un adénocarcinome de la prostate. Mais pour le moment, ce n'est qu'une supposition.
- La **curiethérapie ou brachythérapie** : Cette technique consiste en la mise en place de radio éléments dans la prostate pour les patients à risque faible selon classification de d'AMICO, et pour le cancer de la prostate localisé avec une espérance de vie de plus de 10 ans.
  - Les **ultrasons focalisés** (ou HIFU : High Intensity Focused Ultrasound) : thérapeutique non chirurgicale développée depuis 20 ans pour des patients présentant un cancer prostatique localisé. Cette technique repose sur trois mécanismes : la coagulation, l'effet thermique et la cavitation. Un transducteur piézo-électrique produit des faisceaux d'ultrasons convergents de haute intensité au niveau de la zone à traiter.
  - La **cryothérapie** : Ce mode d'action repose sur la congélation (-40°). Des aiguilles vont être introduites dans la prostate afin de délivrer le froid en créant un glaçon grâce au gaz argon. Les cristaux de glace vont provoquer une destruction cellulaire par dénaturation protéique et une apoptose par micro-thrombose vasculaire.
  - La **suppression androgénique ou hormonothérapie** : Ce traitement a pour objectif de diminuer la testostérone circulante.
  - La **photothérapie** : la photothérapie dynamique de prostate a été l'objet d'une publication (17), dirigée par l'équipe d'urologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'Angers. Elle a pour principe de détruire une zone cible en associant une molécule photo sensibilisante (le WST11) avec de la lumière à une longueur d'onde spécifique en présence d'oxygène. Des fibres optiques acheminant le laser sont positionnées dans la prostate par voie trans-périnéale sous repérage échographique transrectal. Le WST11 est ensuite injecté suivi d'une illumination élective de la zone à traiter. Pour les cancers les moins agressifs, après deux ans de suivi par l'équipe du CHU d'Angers, la photothérapie réduirait le recours à un traitement radical de 29 %

à 6 %. Ces résultats sont à prendre avec précaution et demandent à être confirmés par d'autres équipes.

## **B. Les causes**

Le cancer de la prostate est un cancer hormonodépendant sous l'influence des androgènes (18) (19) (20) (21).

A ce jour ses facteurs de risques sont très peu connus, à l'exception de l'âge, de l'imprégnation androgénique normale, des antécédents familiaux et des origines ethniques (africaines subsahariennes) (22).

### **1. Facteurs connus**

Il existe deux groupes à risque :

- les patients afro-antillais : le risque de développer la maladie est 2 fois plus élevé chez les hommes originaires d'Afrique subsaharienne que chez les caucasiens.
- les patients ayant un antécédent familial de cancer de la prostate en particulier ceux dont au moins deux parents collatéraux ont développé un cancer ou ceux qui ont un parent de moins de 55 ans chez qui fut diagnostiqué un cancer. Lorsque trois membres d'une fratrie sont atteints, le risque relatif est de 11.

L'âge est un facteur de risque, plus on vieillit plus on a de risque de développer un cancer de la prostate. L'imprégnation androgénique normale augmente le risque de développer un cancer de la prostate. Les eunuques ou les déficitaires en enzyme 5 alpha réductase ne développent pas de cancer de la prostate. L'enzyme 5 alpha réductase est nécessaire à la formation de l'hormone androgénique, la dihydrotestostérone, métabolite biologiquement actif de la testostérone.

Une étude cas témoins EPICAP (épidémiologie des cancers de la prostate) menée par Florence Menegaux du centre de recherche en épidémiologie et santé des populations) s'est intéressée à rechercher d'autres facteurs de risques du cancer de la prostate. Grâce aux données issues de son étude cas témoins menée sur une population dans l'Hérault, elle a pu démontrer que les infections génito-urinaires et notamment les antécédents de prostatite chronique et de pyélonéphrite jouent un rôle dans le développement de cancer de la prostate (OR=2,95 [1,26-6,92] et OR=2,66 [1,29-5,51] respectivement) (23).

De plus, en 2015, lors d'une conférence pour la ligue contre le cancer, Florence Menegaux a présenté son étude épidémiologique et a suggéré un lien entre travail de nuit et cancer de la prostate. Le travail de nuit est classé par le CIRC depuis 2007 dans le groupe 2A. Dernièrement une revue de la littérature, parue dans l' « *American Association for cancer Research* », met à jour l'étude de Sigurdardottir's (24). Elle donne un aperçu des preuves épidémiologiques du rôle de la perturbation circadienne comme facteur de risque du cancer de la prostate (25). Pour le moment ces résultats ne sont pas concluants car l'ensemble des études fournissent des définitions et des évaluations du travail de nuit différentes. C'est pourquoi le CIRC recommande de préciser les différents types de travail de nuit mais également de s'intéresser de plus près aux biomarqueurs et aux gènes régulant l'horloge biologique.

Le cancer de la prostate intéresse un grand nombre d'auteurs dans la littérature médicale. Il est probable qu'aux facteurs de risques bien connus se rajoutent des nouveaux, une fois que leurs rôles auront été bien précisés d'un point de vue génétique et moléculaire.

## **2. Agents chimiques suspectés d'être cancérigènes pour la prostate**

La part contributive de l'environnement chimique généré par l'activité humaine dans la survenue de ce cancer est une question d'actualité. Parmi les substances chimiques incriminées, les pesticides tiennent une place particulière du fait de leur emploi universel et de leur diversité d'utilisation dans un contexte professionnel ou domestique.(26)

### **a. Rappel**

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a publié en novembre 2011 une revue complète de la littérature concernant plus de 100 agents chimiques, physiques, professionnels, biologiques, aboutissant à une classification en 5 groupes (1-2A-2B-3-4). Avant de reprendre les définitions des différents groupes du préambule de cette publication (27), il est important de préciser les définitions de quatre notions, à savoir :

- **"Sufficient evidence of carcinogenicity:** *The working Group considers that a causal relationship has been established between exposure to the agent and human cancer. That is, a positive relationship has been observed between the exposure and cancer studies in which chance, bias and confounding could be ruled out with reasonable confidence. A statement that there is sufficient evidence is followed by separate sentence that identifies the target organ(s) or tissue(s) where an increased risk of cancer was observed in humans. Identification of a specific*

*target organ or tissue does not preclude the possibility that the agent may cause cancer at the other sites."*

- *"**Limited evidence of carcinogenicity:** A positive association has been observed between exposure to the agent and cancer for which a causal interpretation is considered by the Working Group to be credible, but chance, bias or confounding could not be ruled out with reasonable confidence."*
- *"**Inadequate evidence of carcinogenicity:** The studies cannot be interpreted as showing either the presence or absence of a carcinogenic effect because of major qualitative or quantitative limitations, or no data on cancer in experimental animals are available."*
- *"**Evidence suggesting lack of carcinogenicity:** Adequate studies involving at least two species are available which show that, within the limits of the tests used, the agent is not carcinogenic. A conclusion of evidence suggesting lack of carcinogenicity is inevitably limited to the species, tumour sites, age at exposure, and conditions and levels of exposure studied."*

Ces notions n'ont pas de traduction officielle en français du fait de l'absence d'équivalent exact en français du terme anglais « *evidence* ».

Il convient de reprendre également les définitions des différents groupes. Là encore sans traduction officielle en français:

- Groupe 1: « **Carcinogenic to humans:** *this category is used when there is sufficient evidence of carcinogenicity in humans. Exceptionally, an agent may be placed in this category when evidence of carcinogenicity in human is less than sufficient but there is sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals and strong evidence in exposed humans that the agent acts through a relevant mechanism of carcinogenicity. »*
- Groupe 2A: « **Probably carcinogenic to humans:** *this category is used when there is limited evidence of carcinogenicity in humans and sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals. In some cases, an agent may be classified in this category when there is inadequate evidence of carcinogenicity in humans and sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals and strong evidence that the carcinogenesis is mediated by mechanism that also operates in humans. Exceptionally, an agent may be classified in this category solely*

*on the basis of limited evidence of carcinogenicity in humans. An agent may be assigned to this category if it clearly belongs, based on mechanistic considerations, to class of agents for which one or more members have been classified in Group 1 or Groupe 2A. »*

- Groupe 2B : « **Possibly carcinogenic to humans**: *this category is used for agents for which there is limited evidence of carcinogenicity in humans and less than sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals. It may also be used when there is inadequate evidence of carcinogenicity in humans but there is sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals. In some instances, an agent for which there is inadequate evidence of carcinogenicity in humans and less than sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals together with supporting evidence from mechanistic and other relevant data may be placed in this group. An agent may be classified in this category solely on the basis of strong evidence from mechanistic and other relevant data. »*
  
- Groupe 3: « **Not classifiable as to its carcinogenicity to humans**: *This category is used most commonly for agents for which the evidence of carcinogenicity is inadequate in humans and inadequate or limited in experimental animals. Exceptionally, agents for which the evidence of carcinogenicity is inadequate in humans but sufficient in experimental animals may be placed in this category when there is strong evidence that the mechanism of carcinogenicity in experimental animals does not operate humans. Agents that do not fall into any other group are also placed in this category. An evaluation in Group 3 is not a determination of non-carcinogenicity or overall safety. It often means that further research is needed, especially when exposures are widespread or the cancer data are consistent with differing interpretations. »*
  
- Groupe 4: «**Probably not carcinogenic to humans**: *This category is used for agents for which there is evidence suggesting lack of carcinogenicity in humans and in experimental animals. In some instances, agents for which there is inadequate evidence of carcinogenicity in humans but evidence suggesting lack of carcinogenicity in experimental animals, consistently and strongly supported by a broad range of mechanistic and other relevant data, may be classified in this group. »*

Basé sur cette revue, un tableau (28) reprend les agents classés quant à leur cancérogénicité et indique quelles sont les localisations cancéreuses concernées, et avec quel niveau de certitude (agents

cancérogènes pour l'homme avec «*sufficient evidence*», ou «*limited evidence*»). Pour le cancer de la prostate, il n'existe que des agents cancérogènes pour l'homme avec «*limited evidence*».

Localisation cancéreuse	Agents cancérogènes pour l'Homme avec « <i>sufficient evidence</i> »	Agents cancérogènes pour l'Homme avec « <i>limited evidence</i> »
Prostate		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arsenic et ses composés inorganiques</li> <li>- Cadmium et composés du cadmium</li> <li>- Industrie de fabrication du caoutchouc</li> <li>- Malathion</li> <li>- Rayons X ou rayons gamma</li> <li>- Stéroïdes androgéniques anabolisants</li> <li>- Thorium-232 et ses produits de désintégration</li> <li>- Viande rouge</li> </ul>

Tableau 1: Liste des agents cancérogènes classés par le CIRC par localisation cancéreuse avec indications suffisantes ou limitées : mise à jour avril 2017. Source : CIRC

Nous ne développerons ici que les agents pouvant être rencontrés dans le milieu professionnel. La viande rouge ainsi que les stéroïdes anabolisants seront donc exclus de l'étude.

#### **b. Arsenic et ses composants inorganiques**

L'arsenic est un élément chimique d'origine naturelle présent à l'échelle de notre environnement et de ses organismes vivants. L'érosion ainsi que l'altération des sols, des minéraux et des minerais peuvent entraîner la contamination des eaux souterraines par l'arsenic.

Dans la population générale, l'homme peut y être exposé à travers la nourriture, l'air et l'eau. La principale source de contamination est l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. L'arsenic peut également provenir d'activités industrielles dans la fabrication d'une variété de produits. Depuis des centaines d'année, ses composés minéraux sont utilisés dans différents domaines : la pharmacologie (traitement de certaines maladies), le traitement du bois, dans la fabrication des pesticides, on l'utilise également dans les mines, la métallurgie et la fabrication de verre. En milieu professionnel l'inhalation est la principale voie de contamination. En France il n'existe pas de Valeur Limite d'Exposition Professionnelle VLEP à l'arsenic (VLEP = la concentration dans l'air que peut respirer une personne pendant un temps déterminé sans risque d'altération pour sa santé, INRS ED984).

Les composés minéraux de l'arsenic les plus couramment utilisés dans l'industrie sont le pentoxyde de diarsenic (fabrication de préparation pharmaceutique), l'arséniate de calcium (insecticide et fongicide), l'arsénite de cuivre (fongicide et insecticide dans l'industrie du bois), l'arsénite de sodium (produit phytosanitaire utilisé en milieu viticole, interdit en France depuis 2011), le trichlorure d'arsenic (herbicide, insecticide) (fiche toxicologique n°192 INRS).

L'arsenic revêt différentes formes chimiques, lesquelles peuvent être classifiées en deux groupes : l'arsenic organique et l'arsenic inorganique. La toxicité de l'arsenic dépend de sa forme chimique. Il est généralement admis que les formes inorganiques de l'arsenic sont plus préoccupantes que ses formes organiques pour la santé humaine. L'arsenic inorganique est produit à partir de dérivés de la production de métaux non ferreux, principalement dans les fonderies primaires de cuivre et dans les mines d'or. L'or est présent dans des roches riches en arsenic. Plus de 10 ans après sa fermeture, la pollution à l'arsenic continue à la mine d'or de Salsigne dans l'Aude (première mine d'or française).

Lorsqu'on effectue une recherche sur la base Medline, on trouve surtout des articles sur l'ingestion d'eau contaminée et l'apparition du cancer de la prostate pour la population générale. Une seule étude datant de 1982 s'intéresse à l'utilisation professionnelle de l'arsenic. L'explication peut être due à la diminution de l'exposition professionnelle de sorte que l'exposition environnementale directe ou indirecte (secondaire à la contamination industrielle) est à ce jour la première cause d'exposition à l'arsenic en France. L'InVS (Institut de Veille Sanitaire) estimait en 2008 que l'eau distribuée constituait la quasi-totalité de l'exposition à l'arsenic en France (29). Ce risque est toutefois local et en régression, il concerne les populations d'Auvergne et de Savoie, régions dont le sol est riche en roches anciennes ou volcaniques.

En 1987, le CIRC classe l'arsenic en cancérogène pour l'homme cat 1.(30) Il peut être responsable de cancers qui peuvent faire l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle au titre des tableaux 20, 20 bis et 20 ter pour le Régime Général et du tableau 10 du Régime Agricole.

Régime général Tableau 20

Tableau équivalent dans l'autre régime

**Affections professionnelles provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux**

Date de création : décret du 10 novembre 1942

Dernière mise à jour : Décret du 19 juin 1985

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. Intoxication aiguë :	7 jours	Tous travaux exposant à la manipulation ou à l'inhalation d'arsenic ou de ses composés minéraux, notamment : Traitement pyro-métallurgique de minerais arsenicaux ; Traitement pyro-métallurgique de métaux non ferreux arsenicaux ; Fabrication ou emploi de pesticides arsenicaux ; Emploi de composés minéraux arsenicaux dans le travail du cuir, en verrerie, en électronique.
Insuffisance circulatoire, troubles du rythme, arrêt circulatoire ; Vomissement, diarrhée, syndrome de cytolyse hépatique ; Encéphalopathie ; Troubles de l'hémostase ; Dyspnée aiguë.		
B. Effets caustiques :	7 jours	
Dermites de contact orthoergiques, plaies arsenicales ; Stomatite, rhinite, ulcération ou perforation de la cloison nasale ; Conjonctivite, kératite, blépharite.		
C. Intoxication subaiguë :	90 jours	
Polynévrites ; Mélanodermie ; Dyskératoses palmo-plantaires.		
D. Affections cancéreuses :	40 ans	
Dyskératose lenticulaire en disque (maladie de Bowen) ; Épithélioma cutané primitif ; Angiosarcome du foie.		

Figure 3 : tableau n°20 des maladies professionnelles RG (INRS)

Régime général Tableau 20BIS

**Cancer bronchique primitif provoqué par l'inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales**

Date de création : décret du 19 juin 1985

Dernière mise à jour : décret du 22 juillet 1987

Désignation de la maladie	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer cette maladie
Cancer bronchique primitif.	40 ans	Travaux de pyro-métallurgie exposant à l'inhalation de poussières ou de vapeurs arsenicales. Travaux de fabrication et de conditionnement de l'anhydride arsénieux. Fabrication de pesticides arsenicaux à partir de composés inorganiques pulvérulents de l'arsenic.

Figure 4 : tableau n°20 bis des maladies professionnelles du RG (INRS)

Régime général Tableau 20TER

**Cancer bronchique primitif provoqué par l'inhalation de poussières ou de vapeurs renfermant des arseno-pyrites aurifères**

Date de création : décret du 30 avril 1997

Dernière mise à jour : -

Désignation de la maladie	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer cette maladie
Cancer bronchique primitif.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux d'extraction au fond dans les mines de minerais renfermant des arseno-pyrites aurifères. Travaux de concassage et de broyage effectués à sec de minerais renfermant des arseno-pyrites aurifères.

Figure 5 : tableau n°20 TER des maladies professionnelles du RG (INRS)

## Régime agricole Tableau 10

### Affections provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux

Date de création : décret du 17 juin 1955

Dernière mise à jour : décret du 22 août 2008

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. - Irritation :	7 jours	<p>Pour les maladies mentionnées aux paragraphes A, B et C :</p> <p>Toute manipulation ou emploi d'arsenic ou de ses composés minéraux.</p> <p>Usinage de bois traités à partir d'arsenic ou de ses composés minéraux.</p>
- dermatite d'irritation ; ulcérations cutanées ; - rhinite irritative ; ulcérations ou perforation de la cloison nasale ; - pharyngite, laryngite ou stomatite ; - conjonctivite, kératite ou blépharite.		
B. - Intoxication aiguë :	7 jours	
- syndrome associant au moins deux des manifestations suivantes : douleurs abdominales, nausées ou vomissements, diarrhée ; - insuffisance circulatoire associée à ou précédée par un syndrome dysentérique ; - troubles transitoires de la conduction ou de l'excitabilité cardiaque ; - hépatite cytolytique, après élimination des hépatites virales A, B et C ; - insuffisance rénale aiguë associée à ou précédée par un syndrome dysentérique ; - encéphalopathie associée à ou précédée par au moins l'une des autres manifestations d'intoxication aiguë listées ci-dessus.		
C. - Intoxication subaiguë :	90 jours	
- anémie, leucopénie ou thrombopénie : - précédée par l'un des syndromes caractérisant l'intoxication aiguë et listés en B, - ou associée à des bandes unguéales blanchâtres transversales touchant tous les ongles (bandes de Mees) ; - neuropathie périphérique : - sensitivomotrice, douloureuse, distale, ascendante, - confirmée par un examen électrophysiologique, - ne s'aggravant plus au-delà du 3e mois après l'arrêt de l'exposition.		
D. - Intoxications chroniques :	30 ans	<p>Pour les maladies mentionnées aux paragraphes D, E et F :</p> <p>Toute manipulation ou emploi d'arsenic ou de ses composés minéraux, notamment lors des traitements anticryptogamiques de la vigne.</p> <p>Usinage de bois traités à partir d'arsenic ou de ses composés minéraux.</p>
- mélanodermie : hyperpigmentation grisâtre, diffuse, prédominant aux zones de frottement, parsemée de taches plus sombres ou dépigmentées ; - hyperkératose palmo-plantaire ; - maladie de Bowen (dyskératose lenticulaire) ; - bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) associée à ou précédée par la mélanodermie, l'hyperkératose palmo-plantaire ou la maladie de Bowen ; - fibrose ou cirrhose hépatique associée à ou précédée par la mélanodermie, l'hyperkératose palmo-plantaire ou la maladie de Bowen.		

E. - Intoxications chroniques :	30 ans	
- phénomène de Raynaud ; - artérite des membres inférieurs ; - hypertension artérielle ; - cardiopathie ischémique ; - insuffisance vasculaire cérébrale ; - diabète, à condition que ces maladies s'accompagnent d'une mélano-dermie, d'une hyperkératose palmo-plantaire ou d'une maladie de Bowen.		
F. - Affections cancéreuses :		
- carcinomes cutanés baso-cellulaires ou spino-cellulaires ;	40 ans	
- cancer bronchique primitif ;	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	
- cancer des voies urinaires ;	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	
- adénocarcinome hépatocellulaire après élimination d'une hépatite virale chronique B ou C et d'une maladie hépatique alcoolique par des méthodes objectives ;	40 ans	
- angiosarcome du foie.	40 ans	

Figure 5 : tableau n°10 des maladies professionnelles du RA (INRS)

Pour les affections cancéreuses on note un délai de prise en charge de 40 ans.

Dans le Régime Général, le cancer bronchique primitif, l'angiosarcome du foie, l'épithélioma cutané et la dyskératose lenticulaire en disque (maladie de Bowen) peuvent être reconnus en maladie professionnelle. Pour le régime Agricole, les carcinomes cutanés baso-cellulaires ou spino-cellulaires, le cancer des voies urinaires, l'adénocarcinome hépatocellulaire, l'angiosarcome du foie, le cancer bronchique et la maladie de Bowen peuvent faire l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle.

Dans la dernière mise à jour de 2012 du volume 100 C "Arsenic, Metals, Fibres and Dust" des "IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to human" (31), le groupe de travail confirme la classification de l'arsenic dans le groupe 1 avec la mention "sufficient evidence" pour le cancer du poumon, de la peau et de la vessie. Pour le cancer du rein, du foie et de la prostate il n'existe qu'une "limited evidence".

Concernant le cancer de la prostate, la "limited evidence" s'explique par la divergence des données actuelles s'intéressant au lien entre le cancer de la prostate et l'exposition à l'arsenic selon les pays. Le risque de biais ou le facteur chance ne peuvent être écartés.

Depuis cette mise à jour d'autres études ont montré un lien entre l'ingestion d'eau contaminée et l'apparition du cancer de la prostate (32)(14) .

Afin d'apporter plus de poids au lien arsenic- cancer de la prostate, des études se sont intéressées au mécanisme d'action de l'arsenic sur le développement de ce cancer. Les hypothèses avancées sont soit

des dommages génétiques ou oxydatifs dans le tissu prostatique (32), soit un dysfonctionnement des mitochondries des cellules épithéliales du tissu prostatique (35), soit un rôle des tissus avoisinant la prostate. L'arsenic pourrait altérer le fonctionnement des cellules du stroma (36,37) permettant la progression de la tumeur. Cette altération se ferait d'autant plus que la concentration d'arsenic est importante dans ces tissus et notamment le tissu adipeux.

Lors du dernier symposium "Polluants de l'environnement et cancer" du 28 mars 2017 à Rennes, Madame le professeur Gaëlle FROMONT, pathologiste à Tours, et membre du réseau ReSCaP CGO (Réseau Cancer Prostate Cancéropole du Grand Ouest) a exposé le rôle du tissu adipeux péri-prostatique dans les cancers de la prostate suite à une exposition aux pesticides organochlorés. Plus les cancers sont agressifs plus ils envahissent le tissu adipeux. Une étude a été menée sur ce tissu adipeux afin de rechercher un lien entre l'agressivité du cancer de la prostate et la composition du tissu adipeux. L'analyse du tissu adipeux a permis de retrouver des polluants (pesticides organochlorés). Leurs quantités étaient d'autant plus importantes que le patient était âgé. Il en est de même avec l'index de masse corporelle. Les pesticides sont lipophiles et sont stockés dans le tissu adipeux. Un lien entre l'agressivité du cancer et la quantité de pesticide présente dans le tissu adipeux est suggéré par cette étude.

Le stockage dans le tissu adipeux avoisinant la prostate est également mis en cause pour l'arsenic, en créant un environnement favorable à la progression du cancer (36). Mais ces mécanismes restent à confirmer par d'autres études.

### **c. Cadmium**

Le cadmium est un métal blanc-bleuâtre, mou et très malléable appartenant à la famille des métaux de transition. Il n'existe pas à l'état natif. Le cadmium est un sous-produit de l'industrie du zinc utilisé pour la fabrication de piles nickel-cadmium, de pigments, comme stabilisateur chimique, pour le revêtement de pièces métalliques: le cadmiage (pour sa propriété anti corrosive), et pour la fabrication d'alliages.

Le cadmium peut se trouver de manière naturelle ou suite à l'activité humaine dans le sol, l'air, l'eau et les aliments.

La population française est principalement exposée par voie orale, principalement par l'alimentation mais aussi par l'eau de boisson. Les fumeurs sont également exposés au cadmium par voie respiratoire dans la mesure où une cigarette contient environ 2 µg de cadmium. L'exposition se fait sous forme de fines particules d'oxyde de cadmium qui peuvent se déposer au niveau des alvéoles pulmonaires.

L'exposition professionnelle se fait par l'inhalation de poussières et de fumées, mais aussi par l'ingestion accidentelle de poussières par des mains contaminées.

L'exposition au cadmium métallique est pratiquement inexistante car ce dernier est immédiatement oxydé à l'air. Il est généralement admis que la toxicité de tous ces composés est médiée par l'ion Cd<sup>++</sup>. Depuis 1993, le cadmium et ses composés sont considérés par le CIRC comme cancérigènes pour l'homme (cat 1) (38) avec "*sufficient evidence*" pour le cancer du poumon lors d'une exposition par inhalation.

Une reconnaissance en Maladie Professionnelle au titre du tableau n°61 bis du régime de la sécurité sociale peut être demandée.

### Régime général Tableau 61BIS

#### Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières ou fumées renfermant du cadmium

Date de création : décret du 13 décembre 2007

Dernière mise à jour : -

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Cancer broncho-pulmonaire primitif.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans) [*].	Fabrication d'accumulateurs et de piles électriques au nickel-cadmium. Récupération de matières métalliques recyclables contenant du cadmium.
*Les termes 'et d'un temps écoulé depuis le début de l'exposition de 20 ans' qui avaient été introduits par le décret n°2007-1754 du 13 décembre 2007 ont été annulés par la décision du conseil d'Etat n°313243 du 1er juillet 2009.		

Figure 6 : Tableau maladie professionnelle n°61 Bis RG (INRS)

Le cancer de la prostate n'a que la mention "*limited evidence*" suite à une exposition par voie orale. Ce qui a été maintenu dans la dernière mise à jour de la monographie du CIRC en 2012 (31). Les résultats des différentes études sont inconsistants ce qui justifie la mention "*limited evidence*". Certaines études n'ont pas confirmé cette association (39,40) alors que d'autres ont montré qu'il y a un risque d'autant plus important que le taux d'exposition est fort dans l'environnement (41,42).

Une méta-analyse réalisée en 2013 suggère une association positive (RR=1,15; IC 95%: 1,08-1,23) entre la consommation de cadmium d'origine alimentaire et le risque de cancer dans les pays occidentaux, en particulier de certains cancers hormono-dépendants tels que la prostate, le sein et les cancers de l'endomètre (43).

En raison de la discordance des résultats, une méta-analyse publiée en février 2016 (41) a été conduite afin de rechercher une corrélation entre le cancer de la prostate et l'exposition au cadmium. Cette méta-analyse suggère qu'une forte exposition au cadmium est un facteur de risque au cancer de la prostate dans les populations exposées professionnellement alors que ce facteur de risque n'existe pas dans la population générale.

Une autre méta-analyse publiée en mai 2016, qui porte sur 12 études de cohorte et 9 études cas témoins, conclut que les données épidémiologiques présentes dans la littérature médicale à cette date ne permettent pas de conforter l'hypothèse que l'exposition au cadmium augmente le risque de cancer de la prostate à la fois dans la population générale et dans les populations exposées professionnellement. (44)

Donc à ce jour, il n'y a pas d'éléments suffisants pour conclure de manière formelle au rôle cancérigène du cadmium pour le cancer de la prostate. Cela ne doit pas pour autant ralentir les efforts faits pour diminuer les expositions professionnelles, puisque son rôle pathogène a été démontré pour d'autres cancers et notamment le cancer pulmonaire.

#### **d. Pesticides**

##### **i. Définition et classifications**

Les pesticides sont des substances chimiques utilisées pour lutter contre des organismes considérés comme nuisibles. Le terme « pesticides » est un terme générique.

Il existe différentes classifications. :

##### **- en fonction de leur cible :**

- les insecticides,
- les fongicides,
- les herbicides,
- les parasitocides.

Ils s'attaquent respectivement aux insectes ravageurs, aux champignons, aux « mauvaises herbes » et aux vers parasites.

##### **- En fonction des réglementations d'utilisation existantes pour chaque produit :**

- les produits phytopharmaceutiques,
- les biocides,
- les médicaments,
- les produits à usage humain et
- les produits à usage vétérinaire.

En France, les produits phytopharmaceutiques sont les plus utilisés. Le milieu agricole est un grand consommateur de ces produits. Ces produits phytopharmaceutiques sont schématiquement composés d'une ou plusieurs substance(s) active(s) et d'une ou plusieurs autres substances chimiques

telles que solvants, tensioactifs, dispersants et émulseurs. Ces substances peuvent avoir une toxicité propre qui s'ajoute à la toxicité de la matière active ou aggrave celle-ci.

- **En fonction de leurs structures chimiques :**

- les organochlorés,
- les organophosphorés,
- les carbamates anticholinestésiques,
- les pyréthrinoides de synthèse,
- ...

**Quelques familles chimiques de pesticides et leurs cibles principales**

Familles chimiques	Exemples de substances actives	Classement selon cible
Organochlorés	DDT, Chlordane, Lindane, Dieldrine, Heptachlore	Insecticides
Organophosphorés	Malathion, Parathion, Chlorpyrifos, Diazinon	Insecticides
Pyréthrinoides	Permethrine, Deltaméthrine	Insecticides
Carbamates	Aldicarbe, Carbaryl, Carbofuran, Méthomyl	Insecticides
	Asulame, Diallate, Terbutcarbe, Triallate	Herbicides
	Benthiavalicarbe	Fongicides
Dithiocarbamates	Mancozèbe, Manèbe, Thirame, Zinèbe	Fongicides
Phtalimides	Folpel, Captane, Captafol	Fongicides
Triazines	Atrazine, Simazine, Terbutylazine	Herbicides
Phénoxyherbicides	MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T	Herbicides
Chloroacétamides	Alachlore, Métolachlore	Herbicides
Pyridines-bipyridiliums	Paraquat, Diquat	Herbicides
Aminophosphonates glycine	Glyphosate	Herbicides

Figure 7 : Familles chimiques de pesticides et leurs principales cibles - Tableau issu de l'expertise collective INSERM 2013

Le règlement européen (CE) n°1107/2009 des produits phytopharmaceutiques est entré en vigueur le 14 juin 2011, et encadre l'utilisation de ces produits. L'objectif étant de garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine, animale et de l'environnement.

Les sources d'exposition de la population générale aux pesticides sont multiples : les aliments (fruits et légumes), l'eau de boisson, l'air intérieur et extérieur, etc.

L'exposition professionnelle concerne quant à elle une population très nombreuse en France : la population agricole (utilisateurs ou applicateurs de pesticides), à laquelle s'ajoutent les saisonniers, les ouvriers de l'industrie des pesticides, et bien d'autres. C'est surtout l'exposition professionnelle aux pesticides qui a été étudiée dans les différentes études recherchant un lien avec l'apparition de cancers.

ii. Les effets cancérogènes directs

L'exposition aux pesticides est responsable d'effets toxiques aigus et chroniques. Les effets des intoxications aiguës sont assez bien connus et sont variables selon le ou les organes cibles (cutanés, digestifs, respiratoires, neurologiques).

Dans le système français de reconnaissance des maladies professionnelles, l'exposition aux pesticides figure dans :

- 13 tableaux du Régime Agricole : 9 ; 10 ; 11 ; 13 ; 13bis ; 19 ; 19bis ; 23 ; 44 ; 45 ; 48 ; 58 et 59.
- 9 tableaux du Régime Général : 5 ; 14 ; 15 ; 15bis ; 20 ; 20bis ; 36 ; 66 et 74.

Dans ces tableaux, on note que peu de maladies chroniques cancéreuses peuvent être reconnues en maladie professionnelle à l'exception de certaines hémopathies :

- les leucémies (tableau n°19 RA),
- le syndrome myéloprolifératif (tableau n°19 RA),
- le lymphome malin non hodgkinien (tableau n°59 RA). Depuis le 5 juin 2015, les lymphomes malins non hodgkiniens peuvent faire l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle sous réserve d'une exposition de 10 ans à certains pesticides avec un délai de prise en charge de 10 ans également. La liste est indicative.

<b>Régime agricole Tableau 59</b>		
Hémopathies malignes provoquées par les pesticides (1)		
Date de création : décret du 5 juin 2015		Dernière mise à jour : -
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Lymphome malin non hodgkinien	10 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux composés organochlorés, aux composés organophosphorés, au carbaryl, au toxaphène ou à l'atrazine : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation; - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides.

(1) Le terme 'pesticides' se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

Figure 8 : Tableau maladie professionnelle n° 59 RA

### Bases de données pour les études dans le milieu agricole.

Afin de suivre et évaluer l'effet au long cours et notamment l'effet cancérigène des pesticides, on dispose d'outils de référence pour améliorer les connaissances :

- La cohorte AHS (Agricultural Health Study): c'est une cohorte américaine de 90 000 agriculteurs suivie depuis 1990. 165 publications se basent sur cette cohorte. En 2013, les résultats de cette étude retrouvent un risque de développer un cancer de la prostate plus important chez les agriculteurs (+19%)(45).
- La cohorte AGRICAN (AGRIculture et CANcer) : est la plus grande étude au niveau mondial concernant la santé en milieu agricole et l'une des plus grandes études menées en France. Cette étude de cohorte qui suit 180 000 agriculteurs a débuté en 2005. L'étude AGRICAN est une enquête de cohorte qui permet le suivi de la population agricole en activité ou à la retraite résidant dans douze départements français disposant d'un registre de cancers : Calvados, Côte-d'Or, Doubs, Gironde, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme, Tarn et Vendée. Ces 12 départements sont représentatifs des activités agricoles de la France métropolitaine. En 2016 une étude (46) issue de cette cohorte s'est intéressée au risque de cancer de la prostate chez les agriculteurs français entre 2005 et 2007. Les résultats sont que le risque de développer un cancer de la prostate est plus important chez les agriculteurs que dans la population générale (HR : Hazard ratio 1.18 (95% CI 1.02-1.36)).



- Le consortium international AGRICOH (Agricultural Consortium of Agricultural Health Studies)(47): il s'agit de 22 cohortes (soit 1 million de personnes) suivies dans 9 pays : Afrique du Sud, Canada, Costa Rica, USA, Corée, Nouvelle Zélande, Danemark, France et Norvège. Il est coordonné par le CIRC.

En 2013, une expertise collective de l'Inserm (48) a fait le point sur les connaissances relatives aux effets des pesticides sur la santé. Une revue de la littérature a fait une synthèse des risques sur la santé lors de l'utilisation professionnelle de pesticides, en particulier dans le secteur agricole. Concernant le cancer de la prostate, cette expertise conclut à la présomption forte d'un lien entre l'exposition aux

pesticides (sans distinction) et le cancer de la prostate chez les agriculteurs, applicateurs, ouvriers en industrie de production. Cette conclusion repose sur l'analyse de 6 méta analyses (49–54) et une étude de cohorte prospective de l' « Agricultural Health Study » (55).

### Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et cancer de la prostate

Exposition	Populations concernées par un excès de risque significatif	Présomption d'un lien
Pesticides (sans distinction)	Agriculteurs, applicateurs, ouvriers en industrie de production	++

++ d'après les résultats de 6 méta-analyses et une étude de cohorte (AHS) prospective

Figure 9 : issue du rapport de l'expertise collective de 2013 de l'Inserm sur les Pesticides

L'Anses a publié en juillet 2016 (56) son rapport d'expertise collective sur l'exposition des travailleurs agricoles aux pesticides. Elle reprend les données fournies par l'expertise collective de l'Inserm en 2013. Ce rapport conclut au manque de données relatives à l'exposition aux pesticides (insuffisance d'accessibilité), mais également le manque de centralisation et d'exploitation de ces données. Elle recommande alors d'améliorer les connaissances sur les expositions aux pesticides « *en renforçant la description des expositions réelles afin de consolider les évaluations, mais aussi d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention recommandées* ».

Le CIRC a classé la pulvérisation de pesticides dans le groupe 2A (cancérogène probable pour l'Homme). 60 matières actives ont également fait l'objet d'une évaluation par le CIRC et ont été classées ainsi :

**CAT 1:** fongicides arsenicaux, formaldéhydes (biocide).

**CAT 2A:** 1.2 dibromoéthane (fumigant), captfol (fongicide) et malathion

**CAT 2B:** 19 molécules dont chlordecone, chlordane, DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), Phytohormones, lindane, naphtalène,...

**CAT 3:** 37 molécules dont aminotriazole, captane, deltaméthrine, thirame, zirame,...

Nous allons maintenant nous intéresser au malathion et au chlordécone.

#### Le malathion

Le malathion (CAS n° 121-75-5) est un composé organophosphoré parasymphomimétique qui se fixe irréversiblement à la cholinestérase. Il est utilisé comme insecticide neurotoxique. Il persiste peu dans le sol selon l'Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,

ANSES, mais il est très toxique pour l'environnement notamment pour les organismes aquatiques, les abeilles et les oiseaux (57).

Il est pour ces raisons interdit d'usage dans l'Union européenne, et en France depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2008.

Depuis 2015, le CIRC identifie le malathion comme faisant partie du groupe 2A, probable cancérigène pour l'Homme, avec la mention « *limited evidence* » pour le cancer de la prostate et le lymphome non Hodgkinien.

La dernière mise à jour des données du CIRC sur le malathion date d'avril 2016 (58) et s'appuie sur l'étude canadienne de Band et al en 2011 (59). Cette étude a évalué le risque de cancer de la prostate lors d'une exposition à différents insecticides dont le malathion dans le cadre professionnel. Cette étude retrouve une augmentation de risque significative lors d'utilisation du malathion (OR = 1,34 ; 95% CI, 1,01-1,78) avec une relation dose-effet. Pour des expositions faibles, l'OR est de 1,18 (95% CI, 0,78-1,78) et passe à 1,49 (95% CI, 1,02-2,1) pour les expositions fortes. Une limite à ces résultats est le non ajustement avec les autres pesticides utilisés et le fait qu'on ne sait pas la part de chacun dans l'augmentation de ce risque.

Puis en 2013, l'étude de l'AHS "*agricultural health study*", rapporte une tendance significative pour des cancers de la prostate agressifs après ajustement pour d'autres pesticides (RR=1,43 ; 95%CI, 0,08-1,88 ; p=0,04) (45).

A ce jour, aucune étude n'a pu décrire le mécanisme carcinogène du malathion. Un complément de l'étude de l'AHS (45) a mis en évidence une interaction significative entre différents polymorphismes génétiques et la susceptibilité de développer un cancer de la prostate lors de l'utilisation du malathion (60).

### **La chlordécone**

Le chlordécone est un insecticide organochloré autrefois utilisé dans les bananeraies. Son utilisation a été interdite aux USA en 1975 en raison d'une pollution de l'environnement proche de l'usine de production et la suspicion d'une forte toxicité. La France et surtout les Antilles ont utilisé cet insecticide entre 1973 et 1993, pour la culture de la banane puisqu'il est très efficace contre le charançon de la banane (*Cosmopolite sordidus*).

L'utilisation de la chlordécone a contaminé les sols des cultures mais également les eaux et certains aliments d'origine végétale ou animale (notamment en Guadeloupe et en Martinique). L'ensemble de la population Antillaise a été exposée dans des proportions différentes, et cette contamination se

poursuit. Dès la découverte en 1999 de la présence du chlordécone dans les eaux de consommation, la question des risques sanitaires a été posée.

En 1979, l'OMS avait classé cette molécule comme cancérogène possible, ce qui a été confirmé en 2010 par l'INSERM (6). Le chlordécone est classé cancérogène possible pour l'homme (groupe 2B) par le CIRC. L'INSERM s'appuie sur une étude cas-témoin menée aux Antilles, sous la direction de Pascal Planchet, urologue au CHU de Pointre à Pitre. Chaque année plus de 1000 cas de cancer de la prostate par an sont diagnostiqués aux Antilles, ce qui peut être expliqué par les origines africaines subsahariennes de la population, mais pas uniquement. Le Professeur Pascal Planchet s'est intéressé à la survenue du cancer de la prostate chez des populations exposées au chlordécone. Le chlordécone a été suspecté comme facteur direct favorisant le cancer de la prostate. Si la concentration sanguine est supérieure à 1 microgramme /L, le risque de cancer de la prostate est multiplié par 1,8. Mais il a été démontré que d'autres éléments individuels liés au polymorphisme de chaque individu étaient nécessaires pour que ce cancer se développe (6), notamment les antécédents familiaux qui cumulés à une concentration de chlordécone dans le sang > 1 microgramme / L multiplient le risque de cancer de la prostate par 3,2 et le fait d'avoir vécu en métropole multiplie ce risque par 2,7.

Ces résultats scientifiques sont les premiers à suggérer l'existence d'une relation causale entre l'exposition à un perturbateur endocrinien et le risque de survenue du cancer de la prostate. Cette association semble être influencée par le patrimoine génétique individuel ainsi que par des facteurs environnementaux tels que l'alimentation ou le mode de vie.

En revanche en 2014, une étude menée en Martinique ne permet pas de conclure à une association entre l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate et l'intensité de l'utilisation des pesticides. Les taux de cancer de la prostate étaient plus élevés dans les populations urbaines où le taux de chlordécone était le plus bas (61).

En l'état actuel des données scientifiques, le rôle cancérogène du chlordécone pour le cancer de la prostate est suggéré. D'autres études pourraient s'intéresser à ses mécanismes d'actions.

### iii. Effets cancérogènes des pesticides par leur rôle de perturbateurs endocriniens

Les expositions professionnelles aux pesticides suggèrent leur implication en tant que perturbateurs endocriniens (PE) dans les cancers hormonodépendants, dont celui de la prostate. Les perturbateurs endocriniens ont été définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2002 (Global assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors WHO/IPCS/EDC/, 2002) :

- ***“An exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations”,***

- *“A potential endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that possesses properties that might be expected to lead to endocrine disruption in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations”.*
- **« Désigne une substance (ou un mélange) exogène qui altère la (les) fonction(s) de l'appareil (du système) endocrinien et induit en conséquence des effets nocifs (adverses) sur la santé d'un organisme intact, ou de ses descendants, ou au sein de (sous-)populations. »**

Cette définition fait consensus mais n'a pas été validée par l'Union Européenne. Celle-ci n'a pas réussi à se mettre d'accord sur une définition dans le but de réglementer et de limiter l'impact sur la santé.

Dans son avis de juillet 2016, Saisine n° « 2016-SA-0133 », l'ANSES propose surtout de distinguer les PE en trois catégories (PE « avérés », « suspectés » ou « substances endocrines actives » qu'il faudrait voir évoluer en PE « avérés », « présumés » ou « suspectés ») et offre ainsi une meilleure garantie de la prise en compte de l'ensemble des données disponibles sur une substance à un instant donné. A l'image de ce qui est actuellement fait pour les substances cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques (CMR), une approche graduée permettrait de mieux prendre en compte les incertitudes et faciliter le jugement des experts. De plus, cette catégorisation permettrait une déclinaison réglementaire adaptée. Des niveaux d'encadrement différenciés pourraient ainsi être introduits en fonction des usages et des populations exposées (par exemple, une réglementation plus sévère pour les jouets avec interdiction des PE « avérés », « présumés » et « suspectés »). Une liste de substances « PE avérés » ou « PE suspectés » a été établie par la Commission Européenne en octobre 2015, et comprend 200 PE « avérés » et 125 PE « suspectés »(62).

Des études ayant montré une augmentation dans la population générale de l'incidence de certains cancers, principalement hormono-dépendants comme le cancer du sein et surtout celui de la prostate mais également le cancer des testicules et celui des ovaires (63)(57)(64–66), il est devenu légitime de s'interroger sur un lien éventuel entre cette augmentation et la présence de substance PE dans le sang de l'ensemble de la population des pays développés. Le débat a été largement amplifié par les médias au cours des dernières années.

Relativement peu de publications concernent spécifiquement les effets éventuels des PE en milieu professionnel. Il existe des certitudes et suspicions consistantes sur des effets à long terme des produits phytosanitaires. Les études traitent plutôt des associations entre les activités professionnelles exercées et la santé qu'entre les produits manipulés et la santé.

Des études se sont intéressées au lien entre exposition professionnelle aux pesticides et apparition de cancers hormono-dépendants chez les agriculteurs (prostate, testicule, sein, ovaire)(6) (67) (61) (68) (69) (52).

Certaines études tendent à montrer une plus forte incidence de cancers hormono-dépendants chez les agriculteurs ou agricultrices utilisateurs de pesticides (70) (71) (72) (73).

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier le rôle de chacune des molécules potentiellement responsables dans l'apparition de ces cancers, cette identification n'ayant pas été effectuée lors des recherches précédentes (60). Ceci rejoint le rapport d'expertise collective de l'ANSES en juillet 2016, puisque cette agence recommande d'améliorer les connaissances sur les expositions aux pesticides « *en renforçant la description des expositions réelles afin de consolider les évaluations, mais aussi d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention recommandées* ». Cette description des expositions réelles est certes un travail considérable mais permettra d'appuyer plus précisément le rôle de chacune des molécules avec un poids scientifique plus important.

Pour conclure, de nombreuses études ont démontré un lien entre une exposition aux pesticides et/ou perturbateurs endocriniens et l'augmentation du cancer de la prostate. Pourtant il n'existe pas de tableau de maladie professionnelle. Les sur-risques retrouvés dans certaines études ne sont jamais très élevés. De plus et pour mémoire, un risque relatif significatif ne suffit pas à démontrer un lien de causalité. Les nombreuses polémiques à la fois dans le milieu scientifique et dans le grand public concernant le principe de précaution, incitent à poursuivre les recherches et à harmoniser la réglementation au niveau international.

#### **e. Caoutchouc**

En 2004, une étude cas témoin trouve une augmentation de risque de cancer de la prostate statistiquement non significative (RR : 4,18; 99% CI, 0,22-8,45) (74).

Dans la monographie 100 F de 2012, le CIRC classe l'industrie du caoutchouc dans le groupe 1 des cancérogènes avec la mention « *limited evidence* » pour le cancer de la prostate (75), en précisant que « *there is weak evidence of excess risk for prostate cancer among workers in the rubber-manufacturing industry* ». L'industrie du caoutchouc utilise différentes classes de produits: les agents vulcanisants, les accélérateurs de vulcanisation, les activateurs de vulcanisation, les retardateurs et inhibiteurs de vulcanisation, les antidégradants, les antioxydants et bien d'autres.

L'exposition professionnelle se fait par l'inhalation des poussières et fumées émises lors de la phase de fabrication et de vulcanisation (cuisson) du caoutchouc. Les principales substances auxquelles sont exposés les travailleurs sont : les N-nitrosamines, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les solvants et les phtalates. L'exposition par voie cutanée peut également exister.

Cette classification dans le groupe 1 s'appuie sur des études avec des résultats discordants : certaines démontrent une augmentation du risque (76) ou et d'autres une diminution du risque d'incidence (77), expliquant la mention « *limited evidence* »

En 2016, une étude s'est intéressée à l'incidence de cancer chez les salariés de l'industrie du caoutchouc en Europe dans 64 entreprises. Une augmentation du risque de cancer avait été trouvée chez les salariés embauchés avant 1960. L'étude voulait voir si ce risque persistait chez les salariés embauchés après 1975. Les résultats ne concluent pas à une augmentation de risque de cancer dans cette population. Elle note même: "*A reduced risk was evident for total cancer mortality (SMR = 0.81, 95% CI 0.76; 0.87)*" (78).

La dernière étude, publiée en 2017, s'est intéressée à l'incidence de cancer chez des salariés ayant travaillé dans des fabriques de caoutchouc au Royaume Uni et en Suède, embauchés après 1975.

Deux études de cohorte de salariés exposés depuis au moins 1 an ont été analysées. Cette étude porte sur 16 026 individus dont 12 441 hommes.

Les résultats ne montrent pas d'augmentation statistiquement significative pour aucun des sites des cancers chez les salariés exposés au caoutchouc par rapport aux cas témoins. Une incidence réduite du cancer de la prostate a même été retrouvée (SIR=0,77, 95% CI, 0,64 -0,92) (79).

Au vu de l'importance des différentes classes de substances auxquelles peuvent être exposés les salariés, il serait intéressant d'effectuer des études ciblées sur les substances, pour apporter plus de précision aux résultats des études qui ont déjà été menées.

#### **f. Rayonnements ionisants : Rayons X et Rayons gamma, Thorium 232 et ses produits de dégradation**

Les rayons X et rayons gamma sont des formes de rayonnement électromagnétique. Ils sont utilisés en médecine à des fins diagnostiques ou thérapeutiques, ainsi que dans de nombreuses industries et laboratoires. Les salariés travaillant dans ces secteurs y sont donc potentiellement exposés. Ces rayonnements sont classés dans le groupe 1 du CIRC.

Le thorium est un élément chimique, un métal de la famille des actinides, de symbole Th et de numéro atomique 90. Tous les isotopes du thorium sont radioactifs. Le thorium naturel n'est constitué que d'un seul isotope, le thorium 232, à très longue période radioactive. Il est classé dans le groupe 1 du CIRC.

Seuls les leucémies, le cancer broncho-pulmonaire primitif par inhalation et le sarcome osseux peuvent faire l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle au titre du tableau 6 du Régime Général

et tableau 20 du Régime Agricole. Le délai de prise en charge est de 30 ans pour les 2 premiers alors qu'il est de 50 pour le sarcome osseux.

Régime général Tableau 6		
	<a href="#">Tableau équivalent dans l'autre régime</a>	<a href="#">Afficher le commentaire</a>
<b>Affections provoquées par les rayonnements ionisants</b>		
Date de création : loi du 1er janvier 1931		Dernière mise à jour : décret du 22 juin 1984
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation aiguë.	30 jours	Tous travaux exposant à l'action des rayons X ou des substances radioactives naturelles ou artificielles, ou à toute autre source d'émission corpusculaire, notamment : Extraction et traitement des minerais radioactifs ; Préparation des substances radioactives ; Préparation de produits chimiques et pharmaceutiques radioactifs ; Préparation et application de produits luminescents radifères ; Recherches ou mesures sur les substances radioactives et les rayons X dans les laboratoires ; Fabrication d'appareils pour radiothérapie et d'appareils à rayons X ; Travaux exposant les travailleurs au rayonnement dans les hôpitaux, les sanatoriums, les cliniques, les dispensaires, les cabinets médicaux, les cabinets dentaires et radiologiques, dans les maisons de santé et les centres anticancéreux ; Travaux dans toutes les industries ou commerces utilisant les rayons X, les substances radioactives, les substances ou dispositifs émettant les rayonnements indiqués ci-dessus.
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation chronique.	1 an	
Blépharite ou conjonctivite.	7 jours	
Kératite.	1 an	
Cataracte.	10 ans	
Radiodermites aiguës.	60 jours	
Radiodermites chroniques.	10 ans	
Radio-épithélite aiguë des muqueuses.	60 jours	
Radiolésions chroniques des muqueuses.	5 ans	
Radionécrose osseuse.	30 ans	
Leucémies.	30 ans	
Cancer broncho-pulmonaire primitif par inhalation.	30 ans	
Sarcome osseux.	50 ans	

Figure 10 : tableau n°6 du Régime Général des maladies professionnelles (INRS)

Régime agricole Tableau 20		
<b>Affections provoquées par les rayonnements ionisants</b>		
Date de création : décret du 22 mai 1973		Dernière mise à jour : décret du 31 décembre 1984
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation aiguë.	30 jours	Travaux exposant à l'action des rayonnements ionisants, notamment : - travaux effectués dans les services médicaux, ou médico-sociaux, ou dans les laboratoires ; - travaux concernant la conservation et l'analyse de produits agricoles divers.
Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation chronique.	1 an	
Blépharite ou conjonctivite.	7 jours	
Kératite.	1 an	
Cataracte.	10 ans	
Radiodermites aiguës.	60 jours	
Radiodermites chroniques.	10 ans	
Radio-épithélite aiguë des muqueuses.	60 jours	
Radio-lésions chroniques des muqueuses.	5 ans	
Radio-nécrose osseuse.	30 ans	
Leucémies.	30 ans	
Cancer broncho-pulmonaire par inhalation.	30 ans	
Sarcome osseux.	50 ans	

Figure 11 : tableau n°20 du Régime Agricole des maladies professionnelles (INRS)

Dans sa dernière version de 2012, de la monographie 100D (80), le CIRC conclut que pour le cancer de la prostate il n'y a pas de résultats significatifs. Les études ayant porté sur des expositions professionnelles ne concluent pas à une augmentation de mortalité par cancer de la prostate. Le seul résultat significatif a été donné par une étude en 1994 suite à une irradiation localisée. Le résultat est qu'il existe une relation dose effet entre la mortalité par cancer de la prostate et l'exposition aux Rayons X (0,14, 95% CI, 0,02-0,28) lors d'une irradiation localisée, comme dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante au niveau lombaire (81). D'autres études étudiant l'effet d'une irradiation corps entier, à de très faibles doses, comme par exemple pour des salariés travaillant dans des centrales nucléaires, montrent qu'il n'y a pas de risque statistiquement significatif d'augmentation de cancer de la prostate (82). Dans toutes ces études, le cancer de la prostate est évoqué sans qu'en soit précisé le type.

En résumé, le cancer de la prostate a des facteurs de risque démontrés qui sont bien connus: l'âge, l'imprégnation androgénique normale, les antécédents familiaux ainsi que les origines ethnogéographiques. Pour les autres facteurs de risques suspectés tels que les facteurs toxiques, professionnels ou environnementaux, les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de confirmer leur rôle cancérigène de manière statistiquement significative ni un lien de causalité.

### **C. Demande de reconnaissance en maladie professionnelle pour le cancer de la prostate**

Afin de tenter une évaluation du nombre de cas annuels de cancer de la prostate pour lesquels la question d'un facteur professionnel ou environnemental s'est posée, nous avons interrogé deux bases de données : celle du Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles renseignées par les centres de consultation de pathologie professionnelle et la base de données du Comité régional de reconnaissance en pathologie professionnelle.

#### **1. Centres de consultation en pathologie professionnelle et environnementale (CCPPE)**

En France, il existe 31 centres de consultation de pathologie professionnelle et environnementale au sein des CHU (centre hospitalo-universitaire). Les patients peuvent y être adressés soit à leur demande ou soit à la demande d'un médecin lorsqu'une origine professionnelle de leur maladie est suspectée.

Le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) est un réseau de vigilance et de prévention en santé au travail qui regroupe les 31 centres de consultation de pathologie professionnelle (CCPP) de France métropolitaine et certains services de santé au travail associés au réseau (SST). Ce réseau a été créé en 2001. Ce réseau a pour vocation de rassembler les



Le RNV3P a également pour vocation :

- D'être une plateforme d'échange entre cliniciens et autres professionnels de la santé au travail ;
- D'aider à définir des actions prioritaires régionales ou nationales ;
- De guider les choix en matière d'évaluation des risques, de prévention et de susciter des travaux de recherche.

**Tableau 1 : nombre de consultations dans le réseau rnv3p entre 2001 et 2014**

Année	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
CCPP	16 419	18 276	19 877	22 201	22 098	21 965	23 415	26 884	26 950	27 119	26 361	28 083	28 265	27 692	335 605
SST	--	--	92	179	282	244	591	1 093	1 291	1 367	1 488	1 766	1 646	1 377	11 416
Total	16 419	18 276	19 969	22 380	22 380	22 209	24 006	27 977	28 241	28 486	27 849	29 849	29 911	29 069	347 021

*Figure12 : tableau issu du dernier rapport du RNV3P de 2013-2014*

Dans le dernier rapport d'activité du RNV3P de 2013-2014, on note que 347 021 consultations ont été enregistrées dans la base de données.

Suite à la question posée par l'urologue au sujet d'une cause professionnelle de l'angiosarcome de la prostate, nous avons fait une requête auprès de ce réseau afin de rechercher combien de consultations ont été faites pour la pathologie cancer de la prostate (classification internationale des maladies CIM 10 : C61 Tumeur maligne de la prostate). Malheureusement le réseau ne demande pas de précision quant au type de cancer. On ne retrouve donc pas d'angiosarcome de la prostate. Pour avoir plus de détails sur la pathologie, il faudrait pouvoir accéder au compte rendu de la consultation.

Entre 2001 et 2016, sur le plan national 55 patients ont été adressés dans un centre de pathologie professionnelle afin de savoir si leur cancer de la prostate pouvait être en rapport avec une exposition toxique professionnelle ou environnementale. La base de données nous a fourni les 55 "id. national", le centre de CCPP et l'année de naissance du patient. Afin de faciliter les recherches, nous avons contacté Madame Lynda LARABI, animatrice du réseau RNV3P-ANSES, afin de nous fournir les numéros patients et les numéros de dossier.

55 cas sur approximativement 400 000 consultations entre 2001 et 2016, est un chiffre très minime comparé aux troubles musculo-squelettiques et risques psychosociaux qui respectivement pour la seule année de 2014 étaient de : 2305 et 3293 consultations (83).

Nous avons alors contacté les différents centres de pathologie professionnelle qui ont été sollicités à ce sujet. Après de nombreuses relances des CCPP, nous avons pu récupérer 18 cas soit 30 %.

Parmi les 18 dossiers récupérés, 6 patients ont consulté un CCPP en raison d'une exposition aux phytosanitaires lors de leur activité professionnelle d'agriculteur. La réponse qui leur a été faite est qu'actuellement il n'existe pas de tableau de maladie professionnelle pour le cancer de la prostate, mais qu'en raison des données de la littérature médicale (et notamment suite à l'expertise collective de l'Inserm), il était possible de faire une demande de reconnaissance par le système complémentaire du comité régional de reconnaissance de maladie professionnelle (CRRMP), si leur taux d'incapacité permanente partiel est d'au moins 25 %, ce taux étant fixé par le médecin conseil de la caisse primaire assurance maladie (CPAM).

ANNEE	SUBSTANCE et POSTE DE TRAVAIL	REPOSE du CCPPE	VILLE
2003	phytosanitaire/ agriculteur	Déclaration possible système complémentaire	Lille
2003	matière première en plasturgie	pas de lien	Nantes
2004	produits phytosanitaires/ agriculteur	déclaration possible système complémentaire	Lille
2004	Produits phytosanitaires / agriculteur	Déclaration possible  Système complémentaire	Lille
2004	Champ électromagnétique	Pas de lien	Montpellier
2007	Charbon/ silice/PVC/Méthane/  Poste administratif	Pas de lien	Lille
2007	Hydrocarbure aromatique polycyclique/  VRP café	Pas de lien	Lille

2007	Rayonnements ionisants/ Electromécanicien en centrale nucléaire	Système complémentaire  Alinéa IV  (hors tableau)	Lille
2008	Produits phytosanitaires/ Agriculteur	Déclaration possible  Système complémentaire	Brest
2010	Formaldéhyde/ Préparateur pharmacien	Pas de lien	Brest
2011	Fluide de coupe soluble en chaudronnerie (usinage)	Pas de lien	Grenoble
2012	Travail de nuit et produits pharmaceutiques  Chauffeur livreur	Pas de lien	Nantes
2013	Produits phytosanitaires insecticides organophosphorés	Déclaration possible  Système complémentaire	Lille
2014	Amiante/Electricien	Pas de lien	Lille
2014	Produits phytosanitaires/ Agriculteur	Déclaration possible  Système complémentaire	Lille
2014	Poste polyvalent	Pas de lien	Lille
2014	Ferrailleur dans le BTP	Pas de lien	Lille
2015	Térébenthine/Chloréthylène/ White spirit	Pas de lien	Lille

Figure 13 : tableau reprenant les comptes rendus des 18 dossiers récupérés.

## **2. Reconnaissance en maladie professionnelle**

Une maladie est dite professionnelle si elle est la conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique ou biologique, ou résulte des conditions dans lesquelles il exerce son activité professionnelle et si elle figure dans un des tableaux du régime général ou agricole de l'assurance maladie.

Dans tous les cas, une fois la déclaration faite par le salarié ou ses ayants-droits, c'est l'organisme de sécurité sociale qui reconnaît ou non le lien entre la maladie et l'activité professionnelle. En cas de maladie professionnelle reconnue, les indemnités journalières sont plus favorables qu'en cas de maladie non professionnelle. Si la capacité de travail est définitivement réduite en raison de la maladie professionnelle, une indemnité pourra être versée sous forme de rente ou de capitale en fonction du taux d'incapacité permanente partielle (IPP) (84).

### **a. Système classique**

Conformément au système prévu par la loi du 25 octobre 1919, une maladie peut être reconnue comme maladie professionnelle et indemnisée comme telle, si elle figure sur l'un des tableaux annexés au Code de la Sécurité sociale et si un certain nombre de conditions médicales, techniques et administratives obligatoires sont remplies.

Il existe 116 tableaux pour le Régime Général (RG) et 59 pour le Régime Agricole (RA).

Chaque tableau comporte:

- Les symptômes ou lésions pathologiques que doit présenter le malade. Leur énumération est limitative et figure dans la colonne de gauche du tableau.
- Le délai de prise en charge (colonne du milieu), c'est-à-dire le délai maximal entre la cessation d'exposition au risque et la première constatation médicale de la maladie (et non pas sa déclaration). La cessation de l'exposition au risque marque donc le départ du délai de prise en charge. Ce délai varie selon les manifestations ou symptômes présentés.
- Les travaux susceptibles de provoquer l'affection en cause dont la liste figure dans la colonne de droite du tableau. Cette liste est limitative et seuls les travailleurs affectés aux travaux énumérés ont droit à réparation ou indicative, c'est-à-dire que tout travail où le risque existe peut être pris en considération même s'il ne figure pas dans la liste.
- Parfois peut figurer également dans la 2<sup>e</sup> colonne une durée minimale d'exposition au risque qui peut varier dans un même tableau en fonction de la maladie.

Toute affection qui répond aux conditions médicales, professionnelles et administratives mentionnées dans les tableaux est systématiquement "présumée" d'origine professionnelle, sans qu'il soit nécessaire d'en établir la preuve, c'est ce qu'on appelle la présomption d'origine.

#### **b. Système complémentaire**

Le système de tableau présente une double limite. Sont exclues du régime de réparation des maladies professionnelles, non seulement les maladies non inscrites dans l'un des tableaux, mais également les maladies pour lesquelles toutes les conditions médico-légales définies par les tableaux ne sont pas remplies.

C'est pourquoi la loi n°93-121 du 27 janvier 1993 a créé les Comités Régionaux de Reconnaissance des Maladies Professionnelles (CRRMP). Le CRRMP a pour mission d'étudier le lien éventuel de causalité entre une pathologie et une activité professionnelle quand les conditions des tableaux ne sont pas remplies. Il en existe 17 en France.

Le CRRMP est composé d'un médecin inspecteur du travail, d'un professeur d'université-ou praticien hospitalier compétent et d'un médecin conseil régional de l'assurance maladie.

Ce CRRMP est donc un système complémentaire de reconnaissance des maladies professionnelles.

On peut avoir recours à ce comité dans 2 contextes:

- Une maladie figurant dans un tableau, mais pour laquelle une ou plusieurs des conditions relatives au délai de prise en charge, à la durée d'exposition ou à la liste limitative des travaux, n'est pas remplie, peut être reconnue d'origine professionnelle, si le CRRMP établit qu'elle est directement causée par le travail habituel de la victime (article L461-1 alinéa 3 du code de la Sécurité sociale).

Les conditions médicales figurant dans la 1<sup>ère</sup> colonne du tableau restent d'application stricte. La présomption d'origine ne s'applique plus et un lien direct entre la maladie et le travail doit être établi.

- Il est désormais possible de reconnaître le caractère professionnel d'une maladie non mentionnée dans un tableau, mais directement et essentiellement imputable à l'activité professionnelle habituelle de la victime et entraînant le décès de celle-ci ou une incapacité permanente d'au moins 25 % (art L461-1 alinéa 4 et R. 461-8 du Code de la Sécurité sociale). Dans ce cas de reconnaissance " hors tableau", la présomption d'origine tombe également. Le dossier présenté au Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles doit permettre d'apprécier l'existence d'un lien direct et essentiel entre l'activité professionnelle habituelle et la maladie.

A ce jour il n'existe pas de tableau de maladie professionnelle pour le cancer de la prostate. La seule possibilité pour qu'un cancer de la prostate soit reconnu en maladie professionnelle est de passer par ce comité, soit directement, soit après avis d'un centre de consultation de pathologie professionnelle.

### 3. Base de données du CRRMP

Nous avons recensé les demandes de reconnaissance en maladie professionnelle du cancer de la prostate faites au CRRMP, à la fois au niveau régional (Pays de la Loire) et au niveau national.

Au niveau régional, ces demandes ont pu être analysées grâce aux rapports d'activité annuels entre 2003 et 2016. Au niveau national, nous avons contacté la direction des risques professionnels de la CNAMTS (caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés) à Paris. Grâce à la collaboration d'un médecin conseil, nous avons pu recenser les différentes demandes entre 2009 et 2014.

#### a. Au niveau de la région

Pour les Pays de la Loire, ce comité se réunit à Nantes. En reprenant les rapports d'activité entre 2003 et 2016, on retrouve 15 dossiers concernant une demande de reconnaissance en maladie professionnelle pour le cancer de la prostate. Ces 15 demandes se répartissent sur 4 années : 3 en 2016, 3 en 2015, 8 en 2012 et 1 en 2008. Pour l'année 2014, nous n'avons pu récupérer les données. Comme pour le RNV3P, une demande pour la pathologie "cancer de la prostate" sans précision du type a été faite.

Cancer de la prostate C61: avis donnés au titre de l'alinéa 4 CRRMP Pays de la Loire															
Année	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Avis favorable	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NC	0	0	0
Avis défavorable	0	0	0	0	0	1	0	0	0	8	0	NC	3	3	15
<b>Total</b>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	8	0	0	3	3	15

Figure 14 : tableau réalisé à partir des données des rapports d'activité du CRRMP des Pays de la Loire entre 2003 et 2016

Les seules données sur ces différentes demandes viennent du rapport d'activité, nous n'avons pas pu disposer des avis motivés édités en fin de session qui justifient plus ou moins en détail les raisons des refus.

Pour la demande faite en 2008 et une des demandes de 2012, l'origine professionnelle mise en cause était une exposition à l'amiante. Le patient de 2008 était électricien sur un navire.

En 2015 les trois salariés étaient respectivement docker, électricien en maintenance et coordinateur dans un atelier de chimie. Seul pour le dossier du docker, l'exposition a pu être retrouvée. Le docker aurait été exposé à des pesticides organophosphorés.

En 2016, les dossiers concernaient deux dockers et un chef d'exploitation-viticulteur-éleveur sans détails précis de l'exposition professionnelle.

Toutes ces demandes ont reçu un avis défavorable.

Une organisation syndicale regroupant des dockers du port de Nantes Saint Nazaire (Association pour la Protection de la santé au travail des Métiers Portuaires (Appstmp)), est engagée dans une action visant à faire reconnaître tous les cancers survenant chez des dockers comme des maladies professionnelles quelle qu'en soit la localisation.

### b. Au niveau national

Grâce à l'obligeance d'un médecin conseil de la direction des risques professionnels de la CNAMTS (caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés) de Paris, nous avons pu recueillir les données suivantes, que nous avons présentées sous forme de graphique. Le médecin conseil avait recensé l'ensemble de demandes sur le plan national pour le cancer de la prostate (CIM-10 :C61).

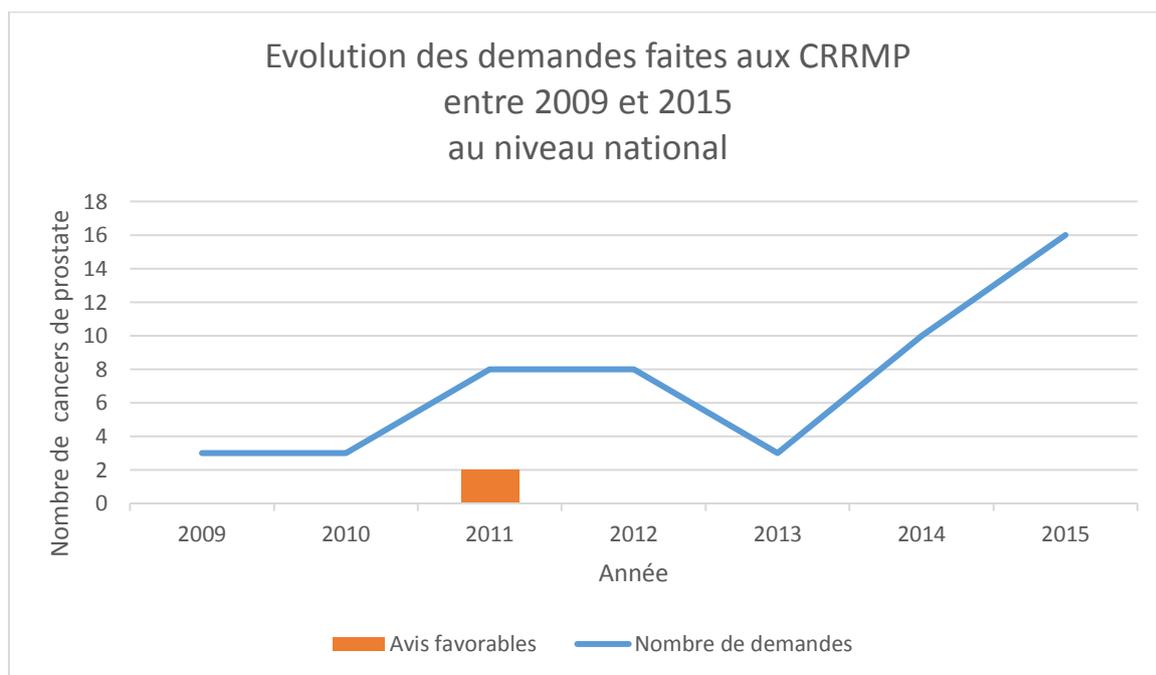


Figure 15 : tableau : avis donnés au titre de l'alinéa 4 par les CRRMP : Cancer de la prostate (C61).

51 demandes ont été faites sur le plan national entre 2009 et 2015 en passant de 3 demandes en 2009 à 16 demandes en 2015. Sur 51 demandes entre 2009 et 2015, deux ont reçu un avis favorable.

Nous avons également pu disposer d'un tableau détaillant pour les 45 dossiers reçus entre 2011 et 2015 les éléments suivants : l'année, le Régime Général ou Agricole, l'agent causal, la profession et l'avis du CRRMP.

Dans ces 45 dossiers, seuls pour 42 dossiers l'exposition a été identifiée :

- Les radiations ionisantes : 7 dont 2 rayons gamma;
- Les pesticides : 6 (4 pour « pesticides organophosphorés » et 2 pour « herbicides ») ;
- Autres nitrosamines aliphatiques : 5 ;
- L'amiante : 5 ;
- Les hydrocarbures : 4 ;
- Peintures, vernis, laques, mastic : 2 ;
- Produits noirs (goudrons/Bitume/Houille) : 2 ;
- Dichloroethane : 1 ;
- Cadmium : 1 ;
- Chlorure de vinyl : 1 ;
- Silice : 1 ;
- Teintures pour tissus : 1 ;
- Epichlorhydrine : 1 ;
- Gaz : 1 ;
- Vapeurs ou liquides : 1 ;
- Chloracetal : 1.

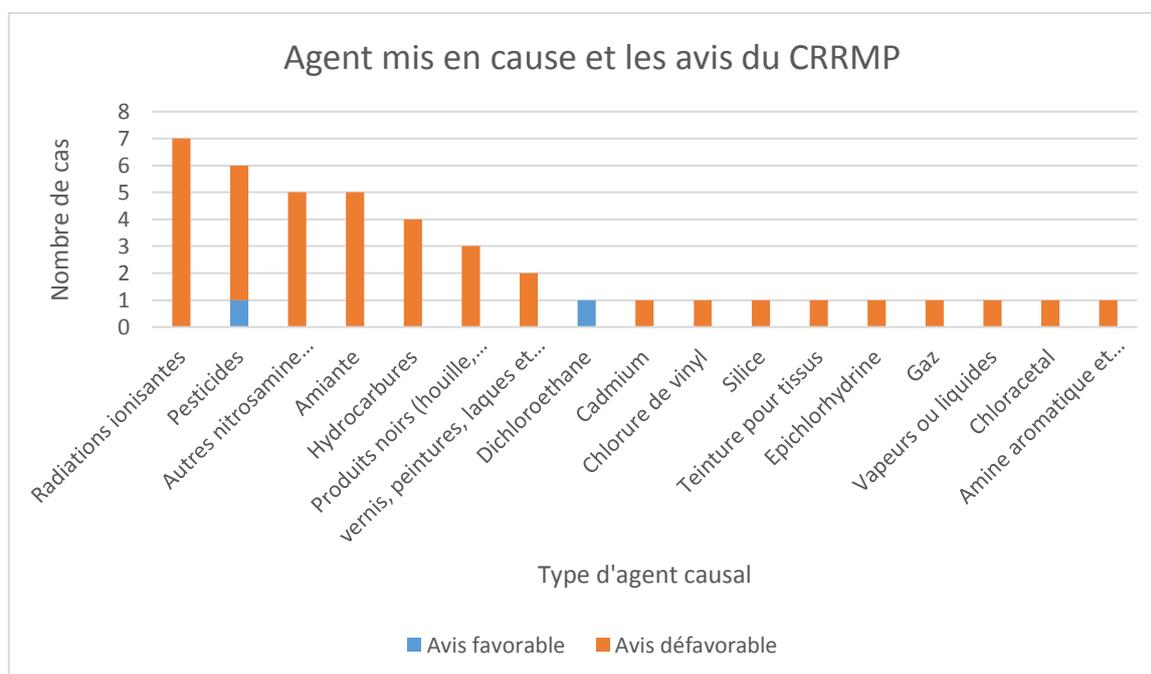


Figure 16 : Nombre de dossiers du CRRMP par agents mis en cause

Parmi ces agents mis en cause, trois sont classés par le CIRC comme cancérogènes pour la prostate mais avec une « *limited evidence* » : les radiations ionisantes, les pesticides et le cadmium. On rappelle que ces demandes se faisant dans le cadre « hors tableau », les membres du CRRMP, ont pour mission de rechercher un lien direct et essentiel entre l'exposition habituelle du salarié et le cancer de la prostate.

i. Les avis défavorables

Comme cela a été décrit précédemment, les données actuelles de la littérature médicale ne permettent pas de démontrer un lien de causalité entre certaines expositions à certaines substances et le cancer de la prostate. Les CRRMP sont donc amenés à donner un avis défavorable dans la majorité des dossiers, quand l'exposition est mal documentée ou concerne des substances non citées dans les études du CIRC.

On note par ailleurs que 5 patients ont fait une demande de reconnaissance en maladie professionnelle suite à une exposition à l'amiante. Depuis mai 2017, en Allemagne, le cancer de l'ovaire (cancer hormono-dépendant) peut faire l'objet d'une demande de reconnaissance en maladie professionnelle s'il existe une asbestose ou un mésothéliome associé et que les victimes ont été exposées à une concentration de poussières d'amiante d'au moins 25 fibres/ années sur le lieu de travail (l'unité fibre/année correspond à la concentration d'exposition en fibres/cm<sup>3</sup> multipliée par la durée d'exposition en années de travail). Des études récentes ont démontré la présence de fibres d'amiante au niveau du tissu des ovaires ayant entraîné une inflammation responsable d'un développement cancéreux (85–87). Le CIRC conclut dans la monographie 100 C, volume supplément 7 depuis 1987, et confirmé en 2012, qu'il existe des éléments chez la femme avec une « *sufficient evidence* » concernant l'exposition à l'amiante et des cancers de l'ovaire. En revanche, pour le cancer de la prostate, on ne note dans la littérature médicale qu'un cas en 1986 de cancer de la prostate supposé secondaire à l'exposition à l'amiante chez un patient atteint également d'une asbestose pulmonaire (88). Ces données expliquent l'avis négatif des CRRMP.

Année	Régime	Agent causal	Profession	Avis du CRRMP
2011	MSA	pesticides organophosphores	Exploitant agricole	Favorable
2011	RG	dichloroethane dichloro1.2ethane	Techniciens des sciences chimiques et physiques	Favorable
2011	RG	houille (produits degages lors de...)	Electricien	Défavorable
2011	RG	peintures. vernis. laques. mastics	Peintre en batiment	Défavorable
2011	RG	radiations	Agent d'entretien	Défavorable
2011	Autre	radiations ionisantes radioactivité	Mécanicien de maintenance	Défavorable
2011	MSA	herbicides	Exploitant agricole	Défavorable
2011	MSA	herbicides	Exploitant agricole	Défavorable
2012	RG	hydrocarbures	Mécanicien poids lourds	Défavorable
2012	RG	chloroethylene chlorure de vinyle	Agent d'entretien (nettoyage de cuves (produits chimiques))	Défavorable
2012	RG	amiante (fibres)	Monteurs en construction mécanique	Défavorable
2012	RG	produits degages lors de la fabrication	Superviseurs, industries manufacturières	Défavorable
2012	RG	teintures pour tissus	Teinturier	Défavorable
2012	Autre	radiations ionisantes radioactivité	Mécanicien de maintenance	Défavorable
2012	RG	autre hydrocarbure aromatique polycyclique	Technicien dans une verrerie	Défavorable
2012	MSA	pesticides organophosphores	Ouvrier agricole production céréalière	Défavorable
2013	RG	silice sable (poussieres)	Mouleurs et noyauteurs de fonderie	Défavorable
2013	RG	amiante (fibres)	Technicien chimiste dans la sidérurgie	Défavorable
2013	RG	rayon gamma (source non scellee)	Scaphandriers et plongeurs	Défavorable
2014	RG	amiante (fibres)	Chauffeurs de machines à vapeur et de chaudières	Défavorable
2014	Autre	radiations ionisantes radioactivité	Mécanicien de maintenance	Défavorable
2014	RG	rayon gamma (source non scellee)	Régleurs et conducteurs de machines-outils	Défavorable
2014	RG	chloracetal	Chauffeurs de machines à vapeur et de chaudières	Défavorable
2014	RG	autre nitrosamine aliphatique	Manutentionnaires	Défavorable
2014	RG	autre nitrosamine aliphatique	Conducteurs d'installations de traitement chimique	Défavorable
2014	RG	autre nitrosamine aliphatique	Conducteurs de machines pour la fabrication des produits en caoutchouc	Défavorable
2014	RG	autre nitrosamine aliphatique	Techniciens de laboratoire médical	Défavorable
2014	RG	autre nitrosamine aliphatique	Mécaniciens et réparateurs de véhicules à moteur	Défavorable
2014	RG	amines aromatiques et derives	Techniciens et assistants pharmaciens et préparateurs en pharmacie	Défavorable
2015	RG	hydrocarbures	Mécanicien poids lourds	Défavorable
2015	RG	hydrocarbures aromatiques polycycliques	7126	Défavorable
2015	RG	amiante (fibres)	Electricien	Défavorable
2015	RG	amiante (fibres)	Mouleurs et noyauteurs de fonderie	Défavorable
2015	RG	gaz	Techniciens des mines, techniciens métallurgistes	Défavorable
2015	RG	vapeurs ou liquides	Electricien	Défavorable
2015	RG	peintures. vernis. laques. mastics	Monteurs en construction mécanique	Défavorable
2015	RG	radiations ionisantes radioactivité	Mécaniciens-réparateurs d'instruments de précision	Défavorable
2015	RG	cadmium	Mécaniciens et réparateurs de machines agricoles et industrielles	Défavorable
2015	RG	epichlorhydrine T65	Techniciens des sciences chimiques et physiques	Défavorable
2015	RG	pesticides organophosphores	Techniciens en électricité	Défavorable
2015	RG	pesticides organophosphores	Docker	Défavorable
2015	RG	produits noirs (goudrons. Bitume) (prod. de decomposition)	Couvreurs et zingueurs	Défavorable
2015	RG		Conducteurs de machines et d'installations fixes	Défavorable
2015	RG		Conducteurs de machines et d'installations fixes	Défavorable
2015	RG		Conducteurs de machines et d'installations fixes	Défavorable

Figure 17 : Détails des dossiers passés devant le CRRMP au niveau national, avec l'année, l'agent causal, la profession, le poste.

Source : médecin conseil de la direction des risques de la CPAM

## ii. Les avis favorables

Sur les 45 demandes, 2 ont reçu un avis favorable du CRRMP. Ces deux demandes vont être détaillées et exposées afin d'essayer de comprendre les éléments qui argumentent l'avis favorable du CRRMP. Une demande des imprimés des avis auprès du médecin conseil de la CNAMTS de Paris a été faite. Cette demande avait pour but de rechercher l'argumentaire des avis de CRRMP. Le médecin conseil nous a expliqué qu'il était très difficile de retrouver les avis car ils ne sont pas systématiquement archivés. Et quand bien même ces derniers seraient conservés, les avis ne détaillent pas les arguments du CRRMP et se limitent le plus souvent à la conclusion.

Le seul avis qui a été transmis concerne le dossier de l'exploitant agricole. En revanche pour le dossier du technicien des sciences chimiques et physiques, seule la conclusion de l'avis a été transmise.

- **Demande de l'exploitant agricole :**

Cette demande a été faite dans la région NORD-EST, le dossier a été reçu et validé le 20 août 2010 et l'avis du CRRMP a été donné le 28 février 2011.

L'exploitant agricole affilié au régime MSA (Mutualité Sociale Agricole) a été exposé au cours de sa profession à des pesticides organophosphorés.

La motivation de l'avis du Comité à l'existence de rapport de causalité établi entre la maladie soumise à instruction et les expositions incriminées est la suivante : *« Monsieur X a rédigé le 03.05.2010 une demande de reconnaissance de maladie professionnelle hors tableau pour un cancer de la prostate. Il travaille en tant qu'exploitant agricole depuis 1981. Concomitamment depuis 1985 et jusqu'en 2005, il assure une activité de prestataire spécialisé dans l'épandage de phytosanitaires. Cette activité aurait été exercée sans protection particulière et à mi-temps. Il peut être considéré que son exposition aux produits de « santé pour les plantes » fut conséquente durant cette dernière période. Les données actuelles de la médecine, fondées sur les faits font apparaître un surrisque statistiquement significatif de cancer de la prostate au sein de populations exposées professionnellement aux phytosanitaires. Compte tenu de la longue durée d'exposition aux pesticides sans précision avérée, et en raison du lien existant entre cancer de la prostate et phytosanitaires, les membres du CRRMP estiment qu'un lien direct et essentiel peut être établi entre le cancer de la prostate présenté par l'intéressé et l'activité professionnelle. »*

Le Comité s'appuie sur l'étude canadienne de Band and al (59) *« The significant association between prostate cancer risk and exposure to DDT (OR = 1.68; 95% CI: 1.04-2.70 for high exposure), simazine (OR = 1.89; 95% CI: 1.08-3.33 for high exposure), and lindane (OR = 2.02; 95% CI: 1.15-3.55 for high exposure) is in keeping with those previously reported in the literature. We also observed a significant excess risk for several active ingredients that have not been previously reported in the literature such as dichlone, dinoseb amine, malathion, endosulfan, 2,4-D, 2,4-DB, and carbaryl »* mais aussi sur la durée d'exposition de 20 ans entre 1985 et 2005 chez ce salarié.

En revanche, 5 dossiers traités dans d'autres CRRMP, et ultérieurement au cas cité, mettant également en cause les produits phytosanitaires ont reçu un avis défavorable. Nous n'avons pu récupérer que 3 imprimés des avis donnés.

Pour deux de ces dossiers, les CRRMP interrogés, ont conclu qu'à l'heure actuelle, les données de la littérature ne permettent pas d'affirmer qu'il y a un lien direct et essentiel entre une exposition aux pesticides et le cancer de la prostate. Concernant l'exposition de ces salariés, il est difficile de pouvoir les comparer, car l'imprimé de l'avis ne donne que très peu d'éléments à ce sujet.

Concernant le troisième dossier, il a été démontré qu'il n'y a pas eu d'exposition professionnelle, mais que l'exposition était environnementale.

A noter : sur les 6 dossiers vus dans les CCPPE au sujet d'une exposition aux produits phytosanitaires, aucun n'a fait l'objet d'un passage en CRRMP entre 2011 et 2015.

- **Demande du chimiste : technicien des sciences chimiques et physiques :**

Ce dossier s'intéresse à un lien de causalité entre l'exposition à l'épichlorhydrine et au dichloro-éthane et le cancer de la prostate chez un technicien des sciences chimiques et physiques occupant le poste de « maîtrise chimie ». Nous n'avons malheureusement pas pu récupérer le « cerfa ». Seul l'avis concluant le « cerfa » nous a été transmis.

Les deux produits incriminés sont le dichloroéthane et l'épichlorhydrine.

- Le dichloro-éthane ou dichloro 1,2 éthane, est aussi connu sous le nom de dichloroéthylène. C'est un dérivé chloré de l'éthane  $C_2H_6$  ayant comme formule chimique  $C_2H_4Cl_2$ . Il se présente sous forme d'un liquide huileux ayant une odeur proche du chloroforme (sa limite olfactive varie de 3 à 100 ppm). Il est très peu soluble dans l'eau (0.8% en poids à 20°C). Il est miscible dans la plupart des solvants.

Il est obtenu par action du chlore sur l'éthylène.

C'est un intermédiaire de synthèse chimique qu'on utilise soit pour la production de chlorure de vinyl monomère (qui représente 80% de sa consommation mondiale) soit pour la production de solvants chlorés (1,1,1-trichloréthane et tétrachloroéthylène) utilisés dans les cires, les graisses, les huiles, les résines ou encore le caoutchouc.

Il est classé parmi les substances cancérigènes. Le CIRC le classe dans le groupe 2B (Monographie volume 20, IARC (89)) car chez l'animal on retrouve, après administration orale, des cancers du poumon, lymphome malin, cancer du sein et des ovaires. Par contre chez l'homme il n'y a pas de données.

- L'épichlorhydrine est un composé organochloré sous forme de liquide volatil, incolore à forte odeur d'ail. L'épichlorhydrine est utilisée dans la synthèse de différents produits chimiques :

glycérine, agents tensio-actifs, médicaments et résines époxydiques. Il présente une toxicité pour le poumon, l'estomac et les fosses nasales. Le CIRC le classe dans le groupe 2A en raison de la réactivité chimique et des résultats positifs des tests génétiques que ce soit in vivo ou in vitro (IARC, monographie volume 71 (90)). En 1996, une étude a retrouvé un excès de cancer de la prostate (SMR : Standardized mortality ratios : 2,3 (IC 95% : 1,0-4,5)) sans relation dose réponse (91).

L'avis du CRRMP à cette demande est « *l'étude du dossier retrouve des expositions professionnelles, tout au long de la carrière, notamment à l'Epichlorhydrine et au Dichloroéthane, produits connus comme cancérigènes, permettant au Comité de retenir l'existence d'un lien direct et essentiel entre la pathologie déclarée et les expositions professionnelles.* »

En 2015, un dossier pour un technicien des sciences chimiques et physiques ayant été également exposé à l'Epichlorhydrine a reçu un avis défavorable dans un autre CRRMP. Malheureusement le « cerfa » n'a pas pu être récupéré pour ce dossier.

A ce jour, seules 2 personnes ont pu faire reconnaître leur cancer de la prostate comme étant secondaire à une exposition professionnelle. Avec le peu d'éléments reçus, il nous est difficile de critiquer les différents avis, car nous ne sommes pas en possession de l'ensemble des éléments qui ont permis de statuer sur l'avis.

## II. L'Angiosarcome

### A. Définitions

#### 1. Le sarcome

Le sarcome est un type de cancer qui prend origine dans les os, le cartilage, les tissus adipeux, les muscles, les vaisseaux sanguins ou d'autres tissus conjonctifs ou de soutien.

#### 2. Le sarcome des tissus mous

Le sarcome des tissus mous est défini comme une tumeur maligne développée aux dépens du tissu conjonctif commun extra-squelettique. Son nom dépend de sa localisation : liposarcome pour le tissu adipeux, myosarcome pour le tissu musculaire, angiosarcome pour les vaisseaux (<1% des sarcomes). Les sarcomes des tissus mous sont des cancers rares. En France, leur incidence annuelle est de 2 pour 100 000 habitants ; ils représentent 1 % des cancers. Ils sont proportionnellement plus fréquents chez les enfants que chez l'adulte.

Les facteurs de risque des sarcomes des tissus mous connus sont (92) :

- de manière intrinsèque :
  - Les maladies génétiques telles que la neurofibromatose de type I ou maladie de von Recklinghausen, le syndrome de Li-Fraumeni ou mutation germinale du gène P53, le syndrome de Gardner et le syndrome de Werner.
  - Le lymphœdème chronique (93), post chirurgical ou post radiothérapie.
  
- de manière extrinsèque (94) :
  - les radiations ionisantes (95),
  - l'exposition professionnelle aux chlorophénols, aux herbicides phenoxy (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4 D) ou acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique (2,4,5 T))(96,97), à certaines dioxines, au CMV (chlorure de vinyl monomère)
  - certains virus : herpes virus 8 (98) et virus EBV.

Le diagnostic de sarcome des tissus mous est porté sur l'apparition plus ou moins rapide d'une masse qui se développe au sein d'un tissu mou comme le muscle et la graisse.

Le diagnostic est rendu difficile par la rareté de ce type de cancer. Il repose souvent sur l'analyse anatomopathologique lors de l'ablation d'une masse tumorale. L'analyse anatomopathologique utilise la classification d'Enzinger et Weiss (99). L'étude histologique a pour but de définir le grade histologique du sarcome qui est le facteur pronostique le plus important de ces tumeurs et qui va conditionner les attitudes thérapeutiques ultérieures.

Certains éléments évoquent le caractère malin de la tumeur : la profondeur, la rapidité de la croissance et la taille de la tumeur. La douleur reste un élément assez peu spécifique. L'échographie peut aider à suspecter le diagnostic. La radiographie simple peut montrer parfois des calcifications caractéristiques. Le scanner et l'IRM semblent d'intérêt équivalent.

La chirurgie est le traitement principal auquel on peut associer dans certaines situations la radiothérapie et la chimiothérapie.

### **3. L'angiosarcome**

L'angiosarcome est un type rare de sarcome des tissus mous qui prend naissance dans les cellules des vaisseaux sanguins. Il représente environ 2 % de tous les sarcomes des tissus mous (100). Il peut se développer dans tout le corps principalement au niveau de la peau (tête et cou), des seins, du foie, des os, de l'abdomen, du rétropéritoine ou du cœur (100).

Il peut être primaire ou secondaire. Secondaire, l'angiosarcome prend habituellement naissance soit dans des régions où existe un lymphœdème (93) soit dans une zone ayant été irradiée (101). Ce lymphœdème peut apparaître soit après une chirurgie soit après une radiothérapie qui a endommagé les vaisseaux lymphatiques. L'angiosarcome post radiothérapie est bien connu au niveau du sein, puisque plus de 200 cas ont été décrits dans la littérature (102). L'apparition de l'angiosarcome se fait avec une latence médiane de 7.7 années (100).

L'angiosarcome est habituellement de haut grade, ce qui signifie qu'il croît rapidement et qu'il est susceptible de se propager à d'autres parties du corps. Cette tumeur prenant naissance dans les vaisseaux sanguins, elle se propage facilement dans la circulation sanguine favorisant les métastases.

## B. L'histoire naturelle des sarcomes des tissus mous

Les sarcomes des tissus mous sont caractérisés par une agressivité locale et ils ont un potentiel métastatique variable. Ce potentiel métastatique est un facteur pronostique majeur et se fait par voie hématogène quasi exclusivement.

Il existe deux types de facteurs pronostiques des sarcomes :

- Les facteurs de récurrence locale qui dépendent de la qualité de l'exérèse chirurgicale.
- Les facteurs prédictifs de métastase et de survie qui dépendent du grade histopronostique.

Le rôle de l'analyse anatomopathologique est d'évaluer le pronostic en définissant le grade histopronostique.

La Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) définit 3 grades. Les grades sont définis selon 3 critères :

- La différenciation tumorale
- L'index mitotique
- La nécrose

### Grading de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)

	<b>Différenciation tumorale</b>		<b>Index mitotique</b>		<b>Nécrose</b>
bien	1		≤ 9 mitoses pour 10HPF	1	aucune 0
moyennement	2		10 à 19 mitoses pour 10 HPF	2	≤ 50% 1
peu	3		> 19 mitoses pour 10 HPF	3	> 50% 2

Grade 1: score 2-3 → Sarcome de bas grade de malignité  
Grade 2: score 4-5 → Sarcome de grade intermédiaire de malignité  
Grade 3: score 6-8 → Sarcome de haut grade de malignité

Figure 18 : tableau issu de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)

Ce « grading » est utilisé pour l'ensemble des tumeurs malignes des tissus mous. Il sert à l'évaluation du potentiel évolutif. Notre cas d'angiosarcome de la prostate est un Grade 2, soit un sarcome de grade intermédiaire de malignité.

## C. Angiosarcome de la prostate

### 1. Synthèse de la littérature

L'angiosarcome de la prostate est un cancer rare avec seulement 20 cas (93,103–120) décrits dans la littérature. Notre cas n'a pas fait encore l'objet de publication.

En 2016, le « *Journal of Cancer and Tumor International* » a publié une revue de la littérature sur l'angiosarcome de la prostate (121) qui synthétise les 20 cas décrits, sur le plan épidémiologique, étiopathologique, clinique, diagnostique et thérapeutique.

L'angiosarcome de la prostate est un cancer rare qui a été décrit chez un enfant âgé de 2 ans et 9 mois et les autres chez des adultes. L'âge d'apparition chez les adultes est compris entre 65 et 75 ans.

Sur le plan clinique on décrit des signes fonctionnels urinaires comme la pollakiurie, la dysurie et des douleurs. Quelques cas comportent la présence d'une hématurie et d'une constipation. A l'examen clinique on peut trouver ou non un toucher rectal anormal mais celui-ci ne sera pas spécifique de l'angiosarcome de la prostate.

L'échographie de l'abdomen et du pelvis est utile à la recherche d'une masse au niveau de la prostate. L'échographie transrectale peut être nécessaire pour les biopsies transrectales de la prostate. Le scanner et l'IRM de l'abdomen permettent de définir la lésion et de rechercher des extensions ganglionnaires ou métastatiques.

L'analyse macroscopique de la prostate retrouve une glande brun foncé avec des zones de nécrose et de saignement. Dans sa 2<sup>nd</sup> édition (2016), « *Diagnostic Pathology : Genitourinary* » rapporte les dernières données cliniques de cette affection (122). La plupart des angiosarcomes de la prostate forment de grandes masses qui s'étendent dans la vessie ou dans les tissus extra-prostatiques. L'histologie est la même que dans les angiosarcomes extra-prostatiques.

On retrouve (123) :

- la présence de zones hémorragiques et nécrotiques
- une prolifération de cellules malignes d'origine endothéliale agencées en territoires solides et des structures ébauchant une architecture vasculaire. Les cellules sont souvent fusiformes, mais l'on peut rencontrer des proliférations mixtes fusiformes et épithélioïdes, voire plus rarement épithélioïdes pures.
- les cellules tumorales forment des espaces qui contiennent des globules rouges. Cette architecture vasculaire est bordée par des cellules atypiques (cellules endothéliales malignes) qui ont un pléomorphisme nucléaire.

Le diagnostic est confirmé grâce à l'analyse immunohistochimique. L'immunohistochimie recherche l'expression de marqueurs de cellules endothéliales comme CD34, CD31, ERG (Erythroblast transformation-specific Related Gene) et le Facteur VIII (marqueur historique moins utilisé actuellement). Les marqueurs CD31 et ERG sont des marqueurs vasculaires sensibles. Les angiosarcomes expriment également les marqueurs épithéliaux CK (cytokératine AE1/AE3) dans 30 à 50 % des formes épithélioïdes et dans 10 % des angiosarcomes fusiformes et EMA (epithelial membranary antigen), ce qui peut être à l'origine de diagnostics erronés de carcinomes peu différenciés lorsqu'ils sont d'aspect épithélioïdes purs surtout sur les petits prélèvements biopsiques.

Le traitement par chirurgie avec ablation en marge saine a permis d'obtenir les meilleurs résultats au niveau de la survie, pour les formes localisées. L'espérance de vie post diagnostic est très mauvaise. La grande majorité des patients meurent comme notre cas quelques mois après le diagnostic. En raison du faible nombre de cas, il n'y a pas de consensus sur le traitement de cette affection.

Très récemment des études ont permis de montrer l'efficacité d'un traitement bêta bloquant (propranolol) dans le traitement des angiosarcomes avec des résultats plutôt encourageants (124). Les bêtabloquants non sélectifs réduiraient la prolifération tumorale de 66 % ( $p < 0.0001$ ) versus les non utilisateurs (125). Si ces résultats devaient se confirmer dans l'avenir, cette découverte permettrait d'améliorer la survie des patients atteints d'angiosarcome.

Cas	Année de publication	Auteur	Age	Antécédent de radio ou brachythérapie	Exposition chimique
1	1902	BOTESCO M,	2 ans et 9 mois	non	non
<b>2</b>	<b>1924</b>	<b>SALLERAS J</b>	<b>32 ans</b>	<b>non</b>	<b>?</b>
3	1963	Shapira	?	?	?
<b>4</b>	<b>1986</b>	<b>Smith</b>	<b>42 ans</b>	<b>non</b>	<b>non</b>
5	1986	Smith	60 ans	non	non
<b>6</b>	<b>1989</b>	<b>Wick</b>	<b>63 ou 69</b>	<b>?</b>	<b>?</b>
7	1990	Chankw	35 ans	?	?
<b>8</b>	<b>1992</b>	<b>Russo</b>	<b>?</b>	<b>?</b>	<b>?</b>
9	2000	Luque Barona	78 ans	?	?
<b>10</b>	<b>2000</b>	<b>Boucher</b>	<b>79 ans</b>	<b>?</b>	<b>?</b>
11	2001	Oliva Encina	31 ans	?	?
<b>12</b>	<b>2003</b>	<b>Chandan</b>	<b>77 ans</b>	<b>oui 10 ans + tôt</b>	<b>?</b>
13	2006	Lee HM	19 ans	?	?
<b>14</b>	<b>2009</b>	<b>Guo</b>	<b>?</b>	<b>oui</b>	<b>?</b>
15	2012		74 ans	oui	?
<b>16</b>	<b>2012</b>	<b>Humphrey</b>	<b>67 ans</b>	<b>oui</b>	<b>?</b>
17	2012	Khaliq	73 ans	oui	non
<b>18</b>	<b>2013</b>	<b>Campschroer</b>	<b>69 ans</b>	<b>Brachy Thérapie</b>	<b>?</b>
19	2015	Arjum Gupta	71 ans	Brachythérapie	non
<b>20</b>	<b>2016</b>	<b>Wang</b>	<b>79 ans</b>	<b>oui</b>	<b>?</b>

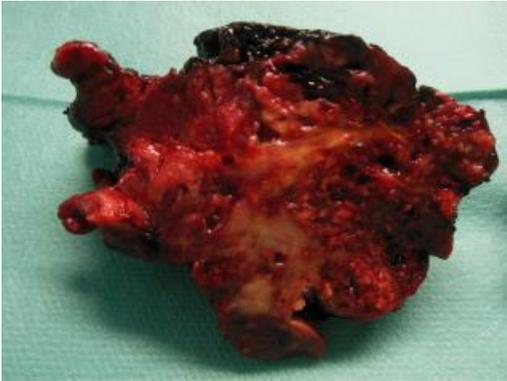
Figure 19 : tableau : les différents cas recensés dans la littérature

## 2. Anatomopathologie de notre angiosarcome de la prostate

Ce cas d'angiosarcome de la prostate a fait l'objet d'une présentation par Othman Laghmari, interne de pathologie du CHU de Nantes lors d'un Club d'Urologie aux Assises de Pathologie à Tours 2016.

### Analyse macroscopique :

La glande prostatique est d'aspect nécrotico-hémorragique.



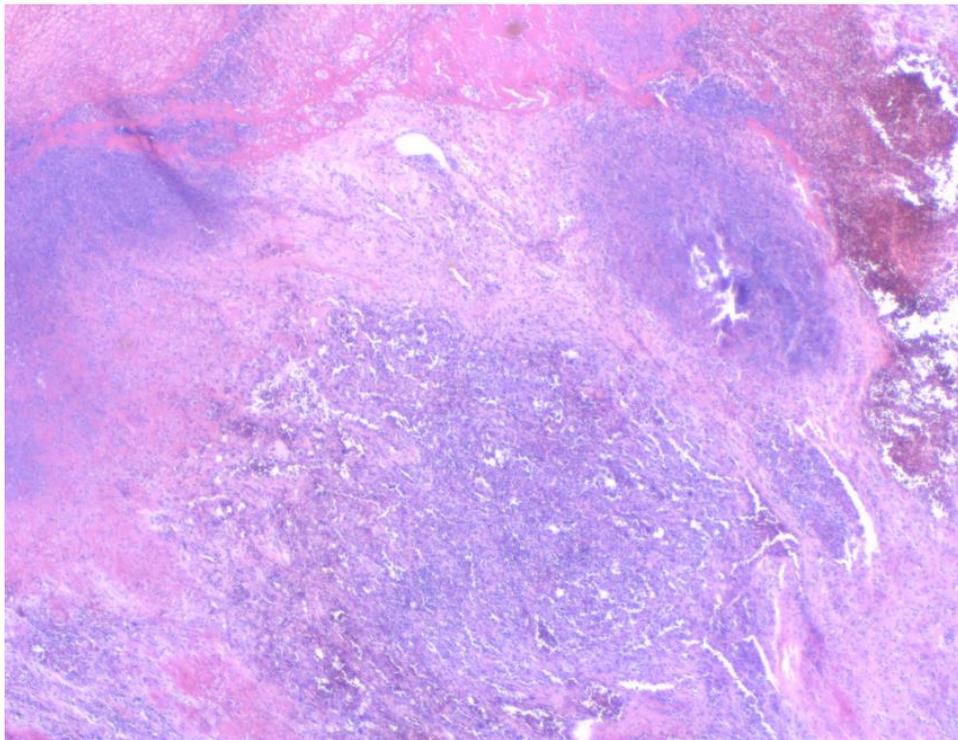
*Photo 1: aspect macroscopique*



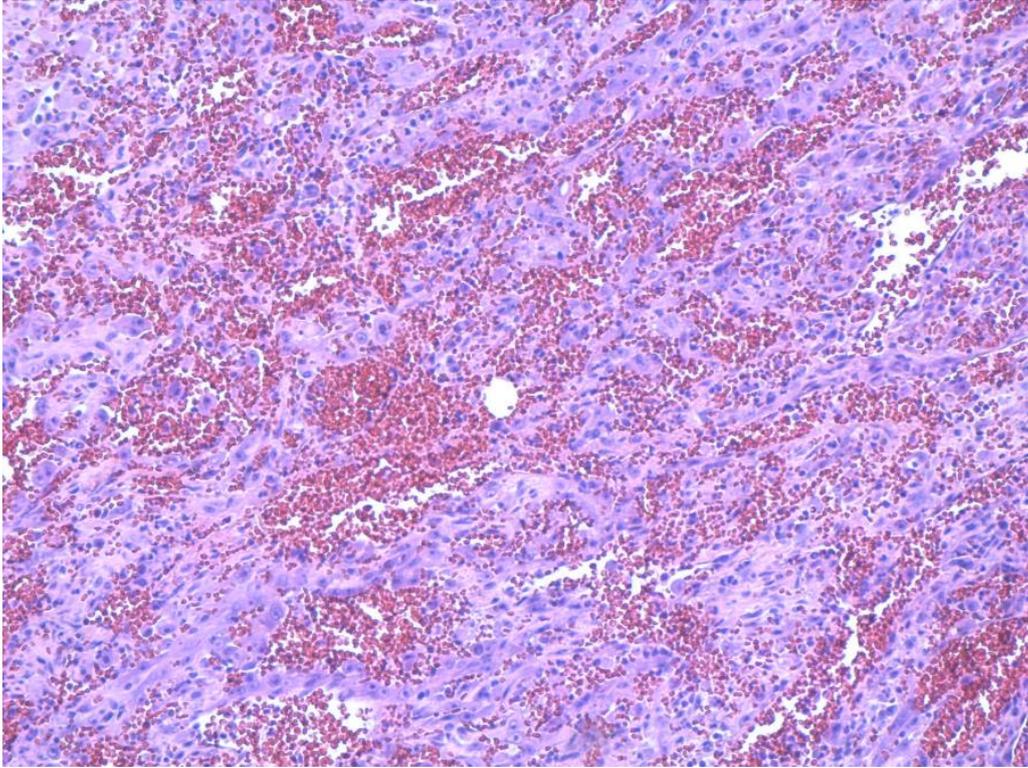
*Photo 2: aspect macroscopique*

### Analyse microscopique :

Une prolifération tumorale en nappes de cellules à densité variable avec nécrose étendue est présente.

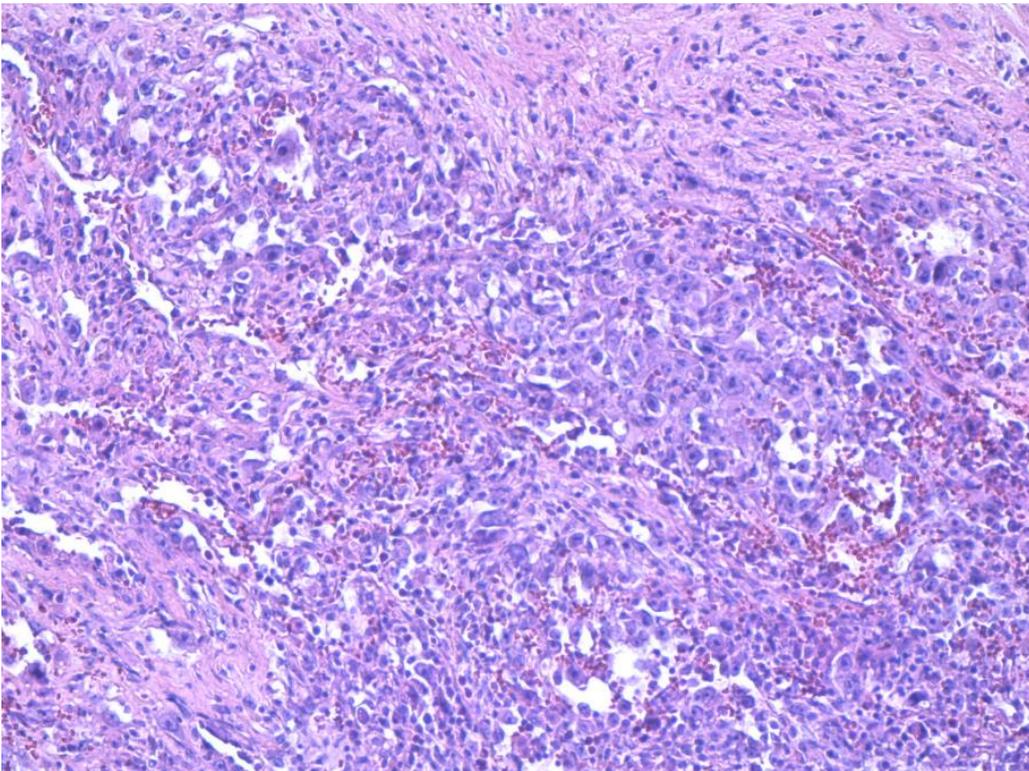


*Photo n°3 : coloration Hematoxyline Eosine Safran - grossissement 2x*



*Photo n°4 : coloration Hematoxyline Eosine Safran - grossissement 10x*

Il existe également la présence dans certains territoires de cellules moins cohésives réalisant des aspects de fentes. Ces cellules sont de grande taille, épithélioïdes au cytoplasme abondant. Il existe des atypies majeures avec des noyaux volumineux et un nucléole central. A noter également la présence de nombreuses mitoses.



*Photo n°5 : coloration Hematoxyline Eosine Safran - grossissement 20x*

### **Analyse immunohistochimique :**

Les marqueurs CK (AE1/AE3) étaient négatifs, ainsi que le marqueur EMA et CD34. Par contre les cellules exprimaient les marqueurs CD31 et ERG (marqueurs vasculaires spécifiques).

L'ensemble de ces éléments a permis de conclure à un angiosarcome épithélioïde de la prostate grade 2 FNCLCC (différenciation : 3, mitose : 2, nécrose 1 ou 0).

### **3. Etiologies mises en avant par la littérature médicale**

Les causes de cette maladie ne sont toujours pas clairement définies. On suppose que l'angiosarcome peut apparaître soit de novo, soit secondairement à la mutation du gène suppresseur de tumeur TP53 suite à une radiothérapie de la prostate(121). Cette radiothérapie peut être faite dans le cadre du traitement soit d'un cancer de la prostate (adénocarcinome), soit d'une affection proche de la prostate.

#### **a. Radiothérapie**

Comme cela a déjà été bien décrit dans la littérature (120,126,127) qu'il s'agisse des angiosarcomes en général ou de celui de la prostate des antécédents de traitement radiothérapique sont parfois retrouvés dans les cas d'angiosarcome.

En 1948, Cahan et al (128) avaient défini des critères permettant d'établir le diagnostic d'un sarcome induit par radiothérapie (129) (121):

- la tumeur doit se développer dans l'espace qui a été précédemment irradié.
- une latence de plusieurs années doit être relevée entre la radiothérapie et le développement de la tumeur.
- le diagnostic de sarcome doit être confirmé par un examen histologique.

Le risque de développer un sarcome après une irradiation quel qu'en soit le site avec une latence de plusieurs années est de 0.03% à 0.8% (130).

Pourtant concernant la zone prostatique cette relation reste controversée dans la littérature (122). En 2012, l'étude de Khaliq et al (93) rapporte que l'association d'un angiosarcome primaire de la prostate à une exposition à la radiothérapie est faible, puisqu'à l'époque seulement 3 cas sur les 10 décrits avaient dans leur antécédent une exposition la radiothérapie. Cette étude s'appuie sur une étude de 2006, dans laquelle Moon et al (131) ne retrouvent pas de sur-risque de développement d'un deuxième cancer primaire après radiothérapie (brachythérapie ou radiothérapie localisée).

La controverse est relative à la définition donnée au sarcome radio-induit. Humphrey PA indique dans son article « *Angiosarcoma of the prostate* » publié en 2012 dans « *The Journal of Urology* »: « *Radiation exposure has been linked to sarcomas of the prostate but considering the frequency of radiotherapy, these prostatic post irradiation sarcomas are rare, with only a few documented cases. A post –irradiation sarcoma may be designated as such if it develops in the irradiated field, and there is histological establishment of the diagnosis of sarcoma, a latency of at least 3 years between irradiation and the appearance of the tumor, and documentation that the sarcoma occurred in the tissue that was normal before radiotherapy. Most cases of post-irradiation prostatic sarcoma reported in the literature were diagnosed after radiation for prostatic carcinoma and so should not formally be considered post irradiation sarcoma* ». L'ensemble des cas décrits fait suite à un adénocarcinome traité par radiothérapie, et donc le tissu irradié n'était pas forcément normal de ce fait on ne peut faire le diagnostic de sarcome post irradié.

De plus, l'examen anatomopathologique permet difficilement de faire la distinction entre une forme primaire ou secondaire (132). Ce qui pourrait aider au diagnostic d'angiosarcome secondaire est l'expression d'un profil moléculaire différent : amplification MYC (détectée soit à l'échelle protéique avec l'immunohistochimie soit en cytogénétique avec la FISH) dans 100 % et FLT4 dans 25%, ce dernier codant VEGFR3 (vascular endothelial growth factor 3) (133).

Mais depuis 2012, 10 cas supplémentaires d'angiosarcome de la prostate ont été décrits dans la littérature et l'étude du tableau montre que sur les 20+1 cas connus à ce jour, 8 patients ont présenté un antécédent de radiothérapie et brachythérapie soit 38%. Pour 5 cas (24%), il n'existe pas d'antécédent d'irradiation, et pour 8 cas l'information n'a pas été donnée. En raison de la faible prévalence et en raison du non-respect de la définition donnée par Humphrey, cette association pour l'angiosarcome de la prostate ne peut être que supposée, contrairement à d'autres localisations.

#### **b. Agents chimiques**

En 2012 Khaliq et al (93) émettent l'hypothèse que le développement de l'angiosarcome peut être secondaire à l'exposition à une substance chimique : arsenic, dioxyde de thorium et chlorure de vinyl monomère (CMV). Le chlorure de vinyl monomère l'arsenic et le dioxyde de thorium ont bien été décrits comme pathogènes de l'angiosarcome du foie (134) (135–143).

Le lien de causalité entre une exposition au chlorure de vinyl et l'angiosarcome du foie a été démontré. Les trois premiers cas ont été rapportés par Creech et Johnson en 1974 (144) chez des travailleurs employés dans une usine de production de PVC (chlorure de polyvinyl) aux Etats Unis. Après cette publication initiale, de nombreux autres auteurs ont rapporté des cas d'angiosarcome hépatique. Ces

cas concernent principalement des travailleurs ayant subi des expositions élevées, comme les décroûteurs et les conducteurs des autoclaves dans lesquels était produit le polychlorure de vinyl à partir du chlorure de vinyl monomère (145–148).

En revanche dans l'ensemble des 20+1 cas d'angiosarcome de la prostate, aucune exposition chimique n'a été décrite. Pour 5 cas (24%), il est spécifié que l'exposition chimique n'existe pas, pour les autres l'information n'est pas donnée.

Au total, l'angiosarcome de la prostate est un cancer de fréquence très faible et il existe peu de données dans la littérature médicale. Il n'est pas possible de se prononcer sur un lien entre l'exposition à certains produits chimiques et l'apparition de ce cancer. En revanche, un antécédent de radiothérapie (irradiation localisée ou brachythérapie) dans la zone prostatique pourrait être un facteur favorisant de l'angiosarcome de la prostate.

#### 4. Reconnaissance en maladie professionnelle

Le tableau n°52 des maladies professionnelles du régime général (cf le tableau ci-dessous), offre la possibilité de faire reconnaître un angiosarcome quelle qu'en soit la localisation, suite à l'exposition au chlorure de vinyl monomère. Ce tableau, créé en 1972, a été révisé en 1991. Suite à cette révision a été rajoutée la mention : « après une exposition de 6 mois ». Ainsi un angiosarcome de la prostate pourrait être reconnu suite à une exposition au CMV pendant au moins 6 mois, avec un délai de prise en charge de 30 ans.

#### Régime général Tableau 52

#### Affections provoquées par le chlorure de vinyle monomère. Durée d'exposition : six mois

Date de création : 9 novembre 1972

Dernière mise à jour : 7 septembre 1991  
(décret du 3 septembre 1991)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Troubles angioneurotiques des doigts et des orteils.	5 ans	Travaux exposant à l'action du chlorure de vinyle monomère, notamment les travaux exécutés dans les ateliers de polymérisation.
Ostéolyse des phalanges unguéales des mains confirmée radiologiquement.	3 ans	
Angiosarcome.	30 ans	
Syndrome d'hypertension portale spécifique : - soit avec varices œsophagiennes, splénomégalie et thrombocytopénie ; - soit avec fibrose ou dysplasie des cellules endothéliales.	30 ans	

Figure 20 : tableau n°52 des maladies professionnelles (INRS)

## a. **Le chlorure de vinyle (CV) ou (monochloréthylène) (149)**

### i. Historique

C'est un gaz incolore qui est utilisé dans la fabrication du chlorure de polyvinyle (PVC) sa forme polymérisée. Le CV a été synthétisé pour la première fois en 1835 par Henri Victor Regnault. En 1930, il est utilisé à l'échelle industrielle pour produire le chlorure de polyvinyle. En 1950, après la deuxième guerre mondiale, sa production explose au niveau mondial avec 1.5 million de tonnes pour atteindre en 1996 21.5 millions de tonnes. En 2012 la production mondiale était de 35 millions de tonnes et toujours principalement destinée à la production de PVC.

### ii. Synthèse

Historiquement le chlorure de vinyle a été produit par réaction de l'éthylène avec du chlore gazeux. Aujourd'hui, il s'agit d'une réaction chimique d'éthylène avec de l'acide chlorhydrique en présence d'oxygène. Le produit intermédiaire, le dichloroéthane se transforme en chlorure de vinyle sous l'effet de la chaleur. 80 % de la consommation mondiale de dichloroéthane sert à la production de chlorure de vinyl monomère.

### iii. Utilisation

La principale utilisation du chlorure de vinyle monomère est sa polymérisation pour la fabrication de chlorure de polyvinyle, permettant la fabrication de nombreux objets en plastique (emballages de produits alimentaires, bouteilles d'eau, revêtements de sol, disques vinyles...), de vernis, de peintures, de colles.

Une grande quantité est également utilisée pour la production d'autres hydrocarbures chlorés notamment : éthylidène, 1,1,1 trichloréthane, trichloréthylène, tétrachloréthylène, chlorure de vinylidène.

Jusqu'en 1974, le chlorure de vinyle monomère a été utilisé comme gaz propulseur pour les aérosols, mais également en anesthésie et dans les fluides frigorigènes. En raison de sa toxicité il a été vite interdit dans ces utilisations, suite à l'arrêté du 17.02.1976 paru au journal officiel le 4.03.1976 (interdiction d'emploi comme agent propulseur d'aérosol et interdiction des aérosols en contenant). Il est également utilisé dans les filtres de cigarettes.

#### iv. Toxicocinétique

Chez l'homme, le chlorure de vinyle est rapidement absorbé par inhalation et par voie orale : 30 à 40 % du chlorure de vinyle sont absorbés dans les premières minutes d'inhalation. Par voie orale, l'absorption est proche de 100%. Elle est très faible par voie cutanée. Le chlorure de vinyle se distribue essentiellement dans le foie. Il est métabolisé au niveau hépatique (cytochrome P450) en composés très réactifs (époxyde et acétaldéhyde) qui peuvent former des adduits à l'ADN et les protéines hépatiques. Ces métabolites sont excrétés dans les urines, jusqu'à saturation du mécanisme de conjugaison. Au-delà de ce niveau, l'élimination du chlorure de vinyle inchangé se fait via l'air expiré. Le chlorure de vinyle et ses métabolites ne s'accumulent pas dans l'organisme.

#### v. Toxicité

##### o AIGUE

L'intoxication aiguë par inhalation chez l'homme provoque une dépression du SNC (système nerveux central), des vertiges, des troubles de la coordination des mouvements, des nausées, des céphalées, une asthénie, des troubles visuels et de la mémoire et des picotements et tremblements des extrémités. A fortes doses, un effet narcotique peut être observé.

Chez l'animal, les expositions aiguës par inhalation au chlorure de vinyle provoquent de graves arythmies cardiaques chez le chien, une augmentation de l'activité précédant des convulsions, une défaillance respiratoire et la mort chez les rongeurs.

##### o CHRONIQUE

Effets systémiques : des expositions chroniques à des concentrations de l'ordre de 1000 ppm peuvent provoquer des « maladies du chlorure de vinyle » : douleurs articulaires, céphalées, troubles visuels, asthénie, anorexie, douleurs abdominales et douleurs et picotement des membres, diminution de la libido, syndrome de Raynaud. Les effets systémiques qui peuvent être observés sont généralement hépatiques, spléniques, respiratoires, immunologiques, cardiovasculaires, neurologiques. Chez l'animal, les effets pour des expositions par inhalation et par voie orale correspondent à des atteintes hépatiques principalement.

Effets cancérigènes : le chlorure de vinyle est classé cancérigène (CIRC groupe 1, monographie 100F) chez l'homme depuis 1987. Chez l'homme, une augmentation du risque relatif des angiosarcomes hépatiques et des carcinomes hépatocellulaires est rapportée, associée à la survenue de cancer sur d'autres sites. Ces résultats sont également retrouvés chez l'animal. Le caractère mutagène du chlorure de vinyle a été montré, aussi bien sur les tests réalisés in vitro que sur ceux réalisés in vivo chez l'homme et chez l'animal.

Depuis 2008, le CIRC associe le chlorure de vinyl aux cancers du foie les plus fréquents, les hépatocarcinomes, ce qui amène à envisager un impact potentiel de son exposition pouvant être plus important que pour les seuls angiosarcomes. Il est donc classé cancérigène avéré du groupe 1 pour l'angiosarcome hépatique et le carcinome hépatocellulaire.

Depuis le 5 mai 2017, le carcinome hépatocellulaire peut faire l'objet d'une demande de reconnaissance en maladie professionnelle suite à la création du tableau 52 bis (décret n°2017-812, article 1).

« Tableau 52 bis

« Carcinome hépatocellulaire provoqué par l'exposition au chlorure de vinyle monomère

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI de prise en charge	LISTE LIMITATIVE DES TRAVAUX susceptibles de provoquer ces maladies
Carcinome hépatocellulaire histologiquement confirmé et associé à au moins deux des lésions suivantes du foie non tumoral : Fibrose porte et péricillée péri porte ou nodule (s) fibro-hyalin (s) capsulaire (s) ; Congestion sinusoidale ; Hyperplasie ou dysplasie endothéliale ; Nodule (s) d'hyperplasie hépatocytaire ; Foyer (s) de dysplasie hépatocytaire.	30 ans (sous réserve d'une durée d'exposition d'au moins 6 mois)	Travaux dans les ateliers de polymérisation y compris les travaux de maintenance. Travaux de chargement et de déchargement de chlorure de vinyle monomère. Travaux de production de chlorure de vinyle monomère y compris les travaux de maintenance. Conditionnement et utilisation de bombes aérosols utilisant le chlorure de vinyle comme gaz propulseur.

Figure 21 : Décret n° 2017-812 du 5 mai 2017 révisant et complétant les tableaux des maladies professionnelles annexés au livre IV du code de la sécurité sociale

#### vi. L'exposition au CMV actuelle

L'exposition professionnelle au chlorure de vinyl a presque disparu en France depuis la fin des années 1970. La valeur limite d'exposition professionnelle est de 1 ppm (partie par million) en France pour 8 heures de travail soit 2.59 mg/m<sup>3</sup> (INRS ED 984 (2008) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France"). Depuis 2007, le dosage de monomère de chlorure de vinyle dans l'air ambiant est obligatoire.

L'INERIS (institut national de l'environnement industriel et des risques) (149) considère que l'exposition actuelle principale pourrait être sa présence dans l'eau des réseaux de distribution d'eau potable, liées au relargage de CMV par les conduites en PVC (conduites posées avant les années 1980). Après 1980, les procédés de fabrication ont changé ce qui a mis un terme au problème de relargage.

#### vii. Réglementation et suivi des salariés exposés

Le chlorure de vinyl fait partie des produits chimiques dits CMR (cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction). Il doit répondre aux obligations de l'Union Européenne et notamment à la classification européenne, système CLP (*classification, labelling, packaging*), qui le classe 1A ; H350 (peut provoquer le cancer) (règlement "CLP" no 1272/2008 du 16 décembre 2008).

Il existe également une réglementation pour l'usage avec entre autres l'obligation pour les employeurs qui exposent des salariés à cette substance d'effectuer des mesures afin de vérifier que la VLEP n'est pas dépassée, de limiter au maximum l'exposition par des moyens de protection collectifs et individuels.

Sur le plan médical, les salariés exposés sont soumis au suivi individuel renforcé tous les 4 ans par un médecin du travail et avec une visite intermédiaire à deux ans avec un membre de l'équipe santé travail. Un suivi post exposition doit leur être proposé une fois l'exposition terminée ainsi qu'un suivi post professionnel lors du départ à la retraite. Ce suivi comprend un examen médical tous les 2 ans ainsi que la réalisation d'examens complémentaires à savoir : un bilan sanguin (transaminases hépatiques) et échographie abdominale tous les 2 ans (150).

Au total, l'angiosarcome de la prostate est un cancer très rare. Parmi les facteurs de risque on peut évoquer un antécédent de radiothérapie même si pour le moment le lien de causalité est controversé. Pour ce qui est de l'exposition à des produits chimiques aucun argument ne permet d'affirmer un lien de causalité avec un produit en particulier. Seul un angiosarcome de la prostate secondaire à une exposition au chlorure de vinyl pourrait faire l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle au titre du tableau n°52.

Dans le but d'affiner l'environnement professionnel de Monsieur N.D., nous avons recherché des documents sur la technologie des forages pétroliers offshore.

### III. La vie sur une plateforme pétrolière

Lorsque nous avons pris contact avec le collègue de Monsieur D., nous l'avons questionné sur l'organisation du champ pétrolier sur lequel ils intervenaient. Nous avons également fait des recherches sur internet pour comprendre le fonctionnement de ces plateformes pétrolières, à défaut de nous rendre en Angola pour la réalisation de l'étude de poste.

Nous avons également contacté un des responsables qualité santé environnement de TOTAL afin d'avoir des informations sur les différentes expositions chimiques que l'on peut rencontrer sur une plateforme pétrolière.

#### A. Généralités

##### 1. Définitions

Une plateforme pétrolière est une construction marine fixe ou flottante qui sert à l'exploitation d'un gisement d'hydrocarbures dans un champ pétrolifère. La durée de vie d'une plateforme varie entre 20 et 30 ans.

Un champ pétrolifère est une zone où est enfouie une grande quantité de pétrole.

Un puits est un trou foré dans le sous-sol à des fins de reconnaissance, d'évaluation ou d'exploitation d'une ressource. Environ 110 000 puits sont forés chaque année dans le monde, soit un puits toutes les 5 minutes. La profondeur moyenne d'un puits d'hydrocarbure est environ 2000 mètres.

On parle de plateforme « offshore », pour une activité se déroulant en mer. On distingue l'offshore profond au-delà de 400-500 m de profondeur d'eau de l'offshore ultra-profond au-delà de 2000 m de profondeur d'eau. En 2015, on compte plus de 10 000 puits forés en offshore profond.

##### 2. Historique

- 1859 : le premier puits d'hydrocarbure à caractère commercial est foré à Titusville en Pennsylvanie.
- 1887 : les premiers puits sont forés sur la côte californienne (site de Summeland).
- 1911 : la première plateforme (« Ferry Lake n°1 ») est construite sur le lac Caddo en Louisiane par la JM Guffey Petroleum Compagny (Chevron).
- 1912 : la première plateforme connectée par canalisation pipeline (VENEZUELA) est construite.
- 1933 : la première barge mobile de forage nommée Giliasso a vu le jour.
- 1934 : le premier gisement de pétrole « offshore » est découvert dans le golfe du Mexique.

- 1937 : Brown et Root ont conçu la plateforme Superior Pure State n+1 (5 mètres au-dessus du niveau de l'eau) avec une surface de 2700m<sup>2</sup> (90\*30m). Cette plateforme avec une structure en bois a été balayée par un ouragan en 1940.
- 1947 : signe l'apparition des supports en acier.
- 1973 : c'est l'année du choc pétrolier qui a eu pour conséquence la recherche de gisements de pétrole par d'autres pays pour réduire leur dépendance énergétique. 54% des puits forés à ce jour sont situés en Amérique du Nord, 28% en Asie –Pacifique, 7% en Russie, 5% en Amérique du sud et centrale, 3% au Moyen-Orient, 2% en Afrique et 1 % en Europe.

### 3. Types de plateformes

Chaque type de plateforme est formé :

- d'un TOPSIDES : modules préfabriqués (parties utiles en surface). Ils correspondent à la partie utile au-dessus de la surface de l'eau.
- d'une structure porteuse : partie servant à maintenir la partie utile au-dessus de l'eau. Elle est réalisée en treillis tubulaire métallique ou constituée de colonnes en béton.

#### a. En fonction du rôle

- MODU « Module offshore Drilling Units » : servant au forage.



*Photo 6 MODU – source google*

- PP « Production platform » : production et/ou prétraitement du brut.



*Photo 7 plate-forme de production – source google*

- LQ « Living Quarters »: servant uniquement au logement.

Aucun transit ni stockage pour des raisons de sécurité. Les quartiers de vie sont par ailleurs protégés du reste de la plateforme par un « *blast wall* » (mur anti déflagration).

## b. En fonction du type de support

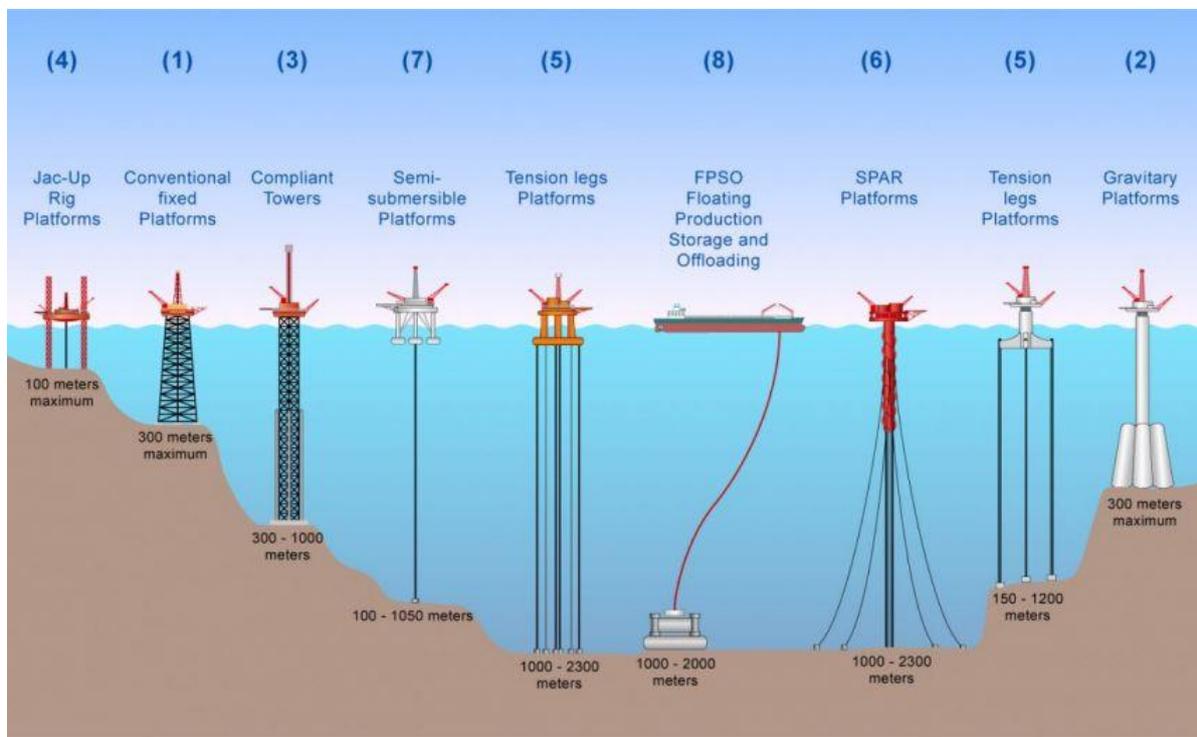


Figure22 : type de plate-forme – source google

- Les plate-formes avec un support fixe

Ces plateformes s'appuient sur le fond et peuvent donc être reliées de façon rigide aux têtes de puits et aux pipelines. Les supports fixes sont possibles jusqu'à 300 mètres de profondeur.

On différencie les plate-formes :

- **La plate-forme « Jack-up rig »** qui repose au fond de la mer sur des piles en treillis métalliques. Elle opère dans des profondeurs comprises entre 20 et 120 mètres environs. C'est une plateforme autoélevatrice composées d'une coque et de jambes qui lui permettent d'être déplacée mais aussi élevée ou abaissée. Ainsi ces plateformes peuvent se déployer en de multiples endroits tout en ayant un appui sur le sol.
- **La « Gravitary platform »** : tour en béton dont la stabilité est due uniquement à son propre poids sur le fond océanique et sur laquelle s'érigent les superstructures.

- **La plate-forme « Compliant tower »** : structure souple constituée d'un pont flottant ancré au plancher océanique au moyen de longs tuyaux tendus en permanence.

- Les plate-formes mobiles et unités flottantes

Les plateformes flottantes sont essentiellement utilisées pour l'exploitation de champs pétroliers dans les grands fonds (supérieurs à 300 mètres environ). Lorsque la plateforme est flottante, les installations de tête de puits lui sont reliées par des conduites flexibles.

Les principaux types de supports mobiles de forage sont :

- **TLP (Tension Leg Platforms)** : plate-formes possédant un excès de flottabilité et maintenues en place par des câbles tendus les reliant au fond.
- **SPAR** : plate-formes qui reposent sur un énorme flotteur cylindrique.
- **Les plateformes semi-submersibles ou « semi-sub »** : constitués de pontons immergés assurant la flottaison et reliés à un pont par des colonnes. Elles ont la caractéristique, une fois ballastées, d'être stables et donc d'être moins vulnérables à la houle.
- **Bateaux de forage** : il s'agit de véritables navires dédiés aux opérations de forage. Particulièrement mobiles, ils sont adaptés à l'exploration (déplacements fréquents).
- **FPSO (Floating Production Storage and Offloading)** ou unités flottantes de production, de stockage et de transbordement: plate-formes en forme de coque, qui produisent du pétrole, le stockent temporairement et chargent les navires pétroliers. Elles sont ancrées au fond de la mer.

## B. Agencement du champ pétrolier

Un champ pétrolier peut s'étendre sur plusieurs centaines de kilomètres carrés.

De manière générale il existe des plateformes principales ou plateformes mères affectées au traitement du pétrole brut.

Auxquelles se rajoutent des plateformes satellites (MODU) réparties par réservoir géologique où se fait l'extraction du pétrole par une centaine de puits forés.

L'ensemble de la production de brut traité venant des plateformes mères est dirigé vers le terminal pétrolier flottant FPSO, qui fait également partie du champ pétrolier et qui peut contenir plusieurs millions de barils (1 baril = 159 litres).

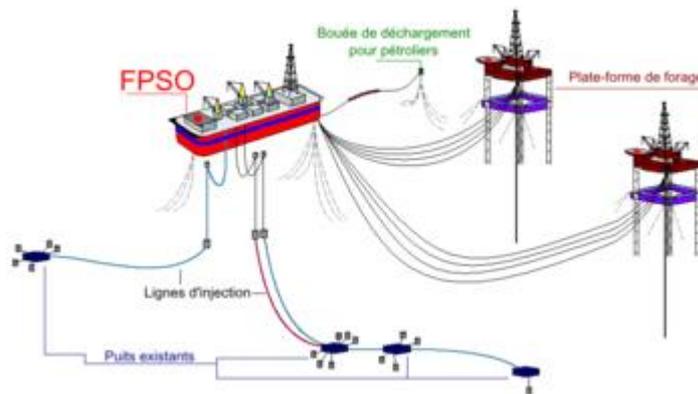


Figure 23 : Champs pétrolier - source google

Enfin il existe une barge hôtel (Living Quarter) sur laquelle est logé le personnel travaillant sur le champ pétrolier. Il y a une partie vie avec des chambres, un restaurant, salle de sport et un espace professionnel avec quelques bureaux. Cette barge se situe habituellement et stratégiquement au milieu du champ pétrolier pour limiter les déplacements.

Les plateformes mère et satellites ne sont pas habitées pour des raisons de sécurité, il y a des bureaux, centres de contrôles, des ateliers et des cantines sommaires pour limiter les déplacements longs, en journée vers la barge hôtel (20 à 40 min). Les repas sont livrés depuis la barge hôtel.

## C. Extraction du pétrole

### 1. Le forage de puits

Le forage de puits permet :

- l'accès aux prospectifs qui contiennent du pétrole ou du gaz encore appelés formation géologique. Ces prospectifs peuvent être enfouis à des profondeurs très variables - de quelques centaines de mètres jusqu'à 6000 m.
- d'assurer une communication hydraulique optimale avec les prospectifs.
- de permettre aux effluents contenus dans ce prospectif de remonter efficacement et en sécurité vers la surface (pour un puits de production).
- De collecter un ensemble de données importantes pour la capitalisation de la connaissance du sous-sol.

Le forage nécessite d'installer un derrick (tour métallique), qui sert de support aux tiges de forage. À l'extrémité de la première tige de forage se trouve le trépan (énorme perceuse). Le trépan broie la formation géologique en appuyant sur la roche (broyage par poinçonnement) et en tournant à grande vitesse (broyage par rotation). Au fur et à mesure que l'on s'enfonce dans le sous-sol, on ajoute de nouvelles tiges de forage en les vissant aux précédentes. Leur ensemble constitue le train de tiges. Un puits est foré par intervalles ou phases successives de diamètres décroissants. Le trou est revêtu d'une colonne de tubes en acier de diamètre légèrement inférieur au trou foré.

Pendant que l'on creuse le trou, on y injecte en permanence de la boue de forage. Il s'agit d'un mélange d'eau et de particules argileuses solides, densifié, homogénéisé et stabilisé grâce à différents produits chimiques.

La boue de forage a plusieurs fonctions :

- refroidir l'outil de forage et évite sa surchauffe en circulant en permanence dans le trou ;
- contribuer à attaquer la roche et à nettoyer le fond du puits des débris qui s'y accumuleraient;
- ramener à la surface les fragments de roche (déblais) qui sont examinés afin de déterminer la nature des roches et d'y déceler d'éventuelles traces d'hydrocarbures ;
- fournir une contre-pression qui stabilise les parois du trou ;
- équilibrer la pression dans le trou avec celle dans les roches réservoirs traversées, prévenant ainsi des venues ou de dangereuses éruptions d'eau, de pétrole ou de gaz provenant de ces réservoirs.

Il est nécessaire de forer plusieurs puits en divers emplacements du gisement, pour mieux délimiter celui-ci et pouvoir choisir les meilleurs emplacements pour les futurs puits de production.

## **2. Traitement**

Dans le cas d'un gisement de pétrole, l'effluent sortant est acheminé, par une conduite vers un séparateur qui va séparer l'eau, le pétrole et le gaz associé. L'eau sera éventuellement réinjectée dans le sous-sol (par un puit injecteur), le gaz associé sera généralement traité ou réinjecté dans le sous-sol. Le pétrole sera stocké en attente de sa livraison vers une raffinerie.

## **3. Stockage**

Le caractère liquide du pétrole rend le stockage aisé. Il est stocké sur un FSO (terminal pétrolier flottant), pouvant contenir plusieurs barils (unité de mesure en lien avec le stockage historiquement dans des tonneaux en bois appelés barils, 1 barils = 159 litres).

## **4. Transport**

Le transport des hydrocarbures vers la côte s'opère soit par pipelines (oléoducs) soit par des tankers ou super tankers pouvant contenir 400 000 tonnes de pétrole brut.

## **D. La vie d'un ingénieur sur une plateforme pétrolière**

Les ingénieurs sur les plateformes ont des contrats de type freelance. Ces contrats peuvent être annuels ou sous forme de mission en fonction des sociétés qui les contractent pour un client principal. Ils travaillent en binômes « alternés » et en rotation généralement de 5 semaines, donc 5 semaines en France en famille et 5 semaines travaillées sur le champ pétrolier, soit en moyenne 195 jours par an sur l'ensemble du champ. Leur journée de travail débute à 6h 00 du matin et s'étend jusqu'à 20h le soir soit une journée en moyenne de 14h de travail/jour, 7 jours/7, sans jours « off » sur les 5 semaines de travail sauf ½ journée le lendemain de Noël et le lendemain de Nouvel An.

Tous les trajets se font en bateau entre la barge hôtel, les plateformes mères, satellites et le FSO.

Leur poste d'ingénieur se répartit en :

- une partie dite technique pour veiller au bon fonctionnement du champ pétrolier. Les ingénieurs interviennent pour gérer les problèmes techniques de « *process* », de maintenance et de travaux sur tous les équipements des plateformes ;
- une partie bureau avec l'analyse et le report des problèmes traités ainsi que la préparation de réunions et de rapports.

Les interventions de Monsieur N.D. étaient axées sur le « *process* » et la maintenance des installations techniques dans le traitement du pétrole et sur la gestion des arrêts techniques d'installations techniques. Monsieur N.D. était à la fois manager et acteur.

Le champ d'action des ingénieurs est un ensemble de machines sous forme de « *skid* » : plateforme supportant une machine ou un équipement, fréquemment un circuit hydraulique ou pneumatique. Ces « *skids* » ont tous un rôle différent :

- génération électrique : turbines,
- génération de chaleur : chaudière,
- génération de chlore : électrochlorinateurs,

Les ingénieurs interviennent également sur des pompes haute pression d'injection d'eau, mais aussi sur des tuyaux haute et basse pression. Enfin, ils interviennent également sur la maintenance des puits producteurs de pétrole et veillent à leurs bons fonctionnements.

L'ingénieur supervise les différents chantiers et missions avec l'assistance d'une équipe d'intervention. Il est aussi au cœur de l'action, à la fois pour les expertises (afin d'évaluer les dégâts, proposer des solutions) et également pour organiser les travaux et les suivre.

L'intervention de l'ingénieur va du simple diagnostic externe ou interne, au nettoyage, au démontage complet de l'ensemble des « *skids* » et même de leur installation.

## **E. Exposition professionnelle**

Sur les plates-formes pétrolières le personnel est exposé par son environnement à des liquides ou des vapeurs ou des gaz en cas de fuites. L'exposition est permanente, les concentrations sont variables, en fonction du type de fuite permanente ou accidentelle. Lors des interventions sur les « *skids* », le personnel est également en contact avec des produits chimiques.

Suite au questionnaire soumis au collègue qui travaille sur le même poste que Monsieur N.D., voici la liste des principales expositions. Cette liste n'est pas exhaustive.

### **1. Agents chimiques**

#### **a. Pétrole brut et tous ses composants liquides et gazeux**

Le pétrole est une roche liquide d'origine naturelle, une huile minérale composée essentiellement des hydrocarbures. Un hydrocarbure est un composé chimique constitué uniquement de carbone et d'hydrogène. Il peut être sous forme solide ou gazeuse. Le principale risque des gaz et vapeurs d'hydrogène est l'anoxie. C'est lors du raffinage du pétrole que ces produits sont surtout présents. Il

n'a pas été décrit dans la littérature de lien entre l'exposition au pétrole brut et le développement d'un angiosarcome de la prostate.

#### **b. Le sulfure d'hydrogène ou H<sub>2</sub>S**

Le sulfure d'hydrogène est un gaz inflammable, incolore, à odeur nauséabonde d'œuf pourri et toxique. Il est émis en permanence via les puits producteurs de brut puisqu'il est retiré en permanence du pétrole pendant la phase de traitement.

Pour un ingénieur sur les plates-formes, l'exposition est permanente mais à doses faibles. En cas de fuite si elle est importante, elle est détectée par des détecteurs et les salariés ont des masques respiratoires à disposition. La concentration permanente est évaluée à 5 ppm (parties par million).

Le seuil de toxicité est de 10 ppm. Le seuil de perception olfactive chez l'Homme est compris entre 0,02 et 0,1 ppm. Il faut être vigilant car à partir de 100-150 ppm, le nerf olfactif est paralysé et le sujet ne sent plus rien.

Concernant sa toxicité, ce qui est connu actuellement :

- Lors d'une intoxication aiguë, le risque est :
  - o respiratoire allant d'une irritation (toux) jusqu'à l'œdème aigu du poumon ;
  - o oculaire avec un risque de conjonctivite ;
  - o neurologique : céphalées, vertiges, pertes de connaissance (> 500 ppm) ;
  - o la mort (> 1000ppm).
- Lors d'une intoxication chronique, la toxicité est pulmonaire avec bronchite irritative.

Dans la littérature médicale il n'a pas été décrit de lien entre une exposition au sulfure d'hydrogène et un angiosarcome de la prostate.

#### **c. Le monoxyde de carbone ou CO**

Le monoxyde de carbone est un gaz à l'état normal de pression et de température, qui est asphyxiant, incolore, inodore et non irritant. Il est mortel en moins d'une heure lors d'une intoxication par inhalation. Les premiers signes d'une intoxication sont des maux de têtes, des nausées et des vomissements. Ce gaz est principalement présent sur le FSO dans les citernes de stockage. A l'heure actuelle, on ne lui connaît pas de toxicité cancéreuse pour la prostate.

#### **d. Le chlore**

Produit en grande quantité à partir de l'eau de mer, pour le traitement de la réinjection d'eau dans les puits. Comme nous l'avons vu précédemment le chlore gazeux peut être à l'origine de chlorure de vinyle si on lui ajoute de l'éthylène. En raison de la présence de ce chlorure, nous nous sommes posé la question d'une exposition au chlorure de vinyle sur les plateformes pétrolières. Nous avons contacté

un responsable hygiène et sécurité de TOTAL, qui nous a réfuté l'exposition à un tel produit pour les salariés travaillant sur les plates-formes pétrolières.

## **2. Rayonnements ionisants**

Sur une plate-forme pétrolière, il existe deux types d'exposition :

- Soit lors du contrôle des soudures par rayonnement ionisant après les travaux. L'utilisation est fréquente mais des précautions sont prises pour le transport et lors des tirs radio : donc l'exposition est vraisemblablement négligeable.
- Soit par les produits contaminés radioactifs tels que les eaux de gisement avec des carbonates, des sables etc... qui se concentrent dans les tuyauteries et les fonds de capacités. Des mesures sont faites pour vérifier les tolérances d'exposition et de concentration.

En dehors de la radiothérapie tous ces éléments ne sont pas connus pour être à l'origine d'un angiosarcome de la prostate.

Concernant les rayonnements ionisants, il n'est pas possible de conclure à une cause professionnelle pour notre salarié puisque si on met de côté la controverse entre le lien de causalité, l'exposition doit être locale. Or sur une plateforme pétrolière l'exposition est semble-t-il diffuse et de ce fait ne devrait pas être suffisante pour occasionner un cancer.

## IV. Discussion

Pour cette thèse, nous avons passé en revue :

- les différentes substances et expositions professionnelles ou environnementales qui ont été citées dans la littérature médicale comme hypothétiquement associées à des cancers de la prostate.
- les expositions professionnelles réelles ou hypothétiques susceptibles de survenir sur une plateforme pétrolière.

Les données actuelles de la science permettent de retenir uniquement la radiothérapie locale comme cause connue d'angiosarcome prostatique. Concernant l'exposition aux rayonnements, il n'est pas possible de conclure à une cause professionnelle pour notre patient.

L'impossibilité de réaliser une étude de poste détaillée pour les raisons citées plus haut rend notre argumentation fragile ; néanmoins il apparaît qu'en l'état actuel du dossier et des connaissances scientifiques, nous ne disposons d'aucun argument en faveur d'un lien de causalité entre l'activité professionnelle de Monsieur N.D. et l'angiosarcome de prostate d'évolution foudroyante dont il a été atteint.

Les données de la littérature à notre disposition, à ce jour, sont à prendre avec précaution en raison du peu de cas décrits. Ces connaissances seront amenées à être confirmées ou réfutées par les travaux ultérieurs.

Aucun des cas décrits dans la littérature ne permet de mettre en évidence une cause professionnelle. La plupart des patients sont âgés lors du diagnostic et il est possible qu'il y ait un biais dans le recueil des données. Soit la question sur leur exposition professionnelle ne leur a pas été posée, soit le patient lui-même n'en avait peut-être pas connaissance ou avait oublié. Le faible nombre de cas répertorié doit également nous inciter à rester prudent dans nos conclusions qui pourraient évoluer en fonction de nouveaux cas émergents.

Notre travail illustre l'intérêt du recueil systématique de données d'exposition professionnelle tout au long de la carrière des travailleurs. Ce recueil peut se faire selon deux voies :

- par l'employeur via le document unique, document légal obligatoire (article R4121-1 à 4 du code du travail), retranscrivant les risques auxquels les salariés sont exposés. Ce document a pour objectif de lister les risques mais surtout de les évaluer afin de mettre en place des moyens de prévention pour limiter l'exposition des salariés à ces risques. La plupart des grandes entreprises ont un service HSE

(Hygiène Sécurité et Environnement) qui participe à la définition de la politique de sécurité de l'entreprise et prévient les risques d'accidents et de maladies professionnels.

- par le service santé au travail via la fiche d'entreprise et le dossier médical des salariés. La fiche d'entreprise est établie par un membre de l'équipe santé travail coordonnée par le médecin du travail (article D.4624-37 à 41 du code du travail). Cette fiche d'entreprise doit recenser les risques et les salariés qui y sont exposés afin d'adapter au mieux leurs suivis professionnels et post professionnels. Le médecin du travail ainsi que les infirmier(e)s en santé travail, renseignent les dossiers médicaux des salariés des différents risques auxquels ces derniers sont exposés.

Concernant le risque chimique, les employeurs avaient une obligation de retranscrire l'exposition de leurs salariés dans une fiche et une attestation d'exposition depuis 2001 pour les agents cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) (151) et depuis 2003 pour les agents chimiques dangereux. La fiche et l'attestation d'exposition aux agents chimiques dangereux et CMR a été abrogée le 1<sup>er</sup> février 2012 par la mise en place des fiches d'exposition aux facteurs de pénibilité (152). Les fiches d'exposition qui ont été réalisées avant le 1<sup>er</sup> février 2012 sont conservées dans le dossier médical santé au travail (153).

Le code du travail définit 10 facteurs de pénibilité (article D.4161-2) dont les agents chimiques dangereux (R.4412-3 et R.4412-60) y compris les fumées et poussières. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015, ces fiches d'exposition aux facteurs de pénibilité ont été supprimées au bénéfice de la déclaration dématérialisée des expositions par les employeurs. Cette déclaration permet l'attribution de points affectés au compte personnel d'activité (154), permettant de partir à la retraite plus tôt, de se former ou de travailler à temps partiel sans perte de salaire. Le travailleur est informé des points acquis par un relevé envoyé par la caisse chargée des retraites (CARSAT, CNAVTS, CGSS pour l'Outre-mer et la MSA). Les informations déclarées sont communiquées au médecin du travail, à sa demande, dans le cadre de la surveillance médicale individuelle et le cas échéant ces informations complètent le dossier médical.

Depuis 2001 de nombreux progrès ont été fait pour garantir la traçabilité des expositions des salariés à certains risques. Pourtant, cette traçabilité pour les risques chimiques risque à nouveau d'être plus compliquée par le projet de réforme du compte pénibilité, qui doit entrer en vigueur en 2018. En effet, les risques chimiques ne feront plus partie des 10 facteurs de pénibilité.

Avec ces évolutions, la traçabilité de ces facteurs de risques dans les dossiers médicaux par les services de santé au travail est plus que primordiale. Grâce au dossier informatisé, la traçabilité des risques a été améliorée. Pourtant pour certains risques et notamment chimiques avec les pesticides, des progrès sont à faire. En effet, comme nous avons pu le constater lors du recueil des dossiers passés devant le

CRRMP, mais également comme le souligne l'ANSES dans son dernier rapport concernant les pesticides, les services santé au travail et notamment le médecin du travail doivent recenser de manière la plus exhaustive l'exposition des risques pour chaque salarié, afin que ces risques apparaissent dans son dossier santé travail. Très souvent pour les dossiers qui passent devant le CRRMP les données sur les expositions ne sont pas suffisantes, ni suffisamment précises. Les outils et supports informatiques des services santé travail ne sont pas toujours adaptés à ce recueil. De plus les fiches de données de sécurité des produits auxquels sont exposés les salariés ne sont pas systématiquement transmises au médecin du travail. Les salariés n'ont pas toujours connaissance des différents produits utilisés et de leur dangerosité. C'est sur ces points de recueil et de traçabilité des risques (physiques, chimiques, psychiques) qu'il est important de travailler, à la fois en facilitant le recueil des risques dans les dossiers informatiques, mais également en insistant auprès de l'employeur pour fournir les données sur les risques auxquels il expose ses salariés.

Ce problème de recueil de données et de traçabilité est encore plus difficile et complexe pour les travailleurs comme Monsieur N.D. qui sont indépendants et qui ne bénéficient d'aucune obligation quant au suivi médical. Pour ces travailleurs, le système de reconnaissance de maladie professionnelle ne s'applique pas.

Concernant l'exposition aux pesticides il faudra être vigilant, puisque l'INSERM dans son expertise collective conclut à la présomption forte d'un lien entre l'exposition aux pesticides (sans distinction) et le cancer de prostate dans les populations les plus exposées à savoir les agriculteurs, les applicateurs et les ouvriers en industrie de production. Un tableau de maladie professionnelle pourrait voir le jour. En effet dans son expertise collective l'INSERM conclut également à la présomption forte d'un lien entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson et le lymphome malin non hodgkinien. Or pour ces deux dernières maladies, il existe un tableau de maladie professionnelle depuis 2012 et 2015 respectivement. L'analyse ultérieure des bases de données des populations agricoles (AGRICAN, AGRICOH, ou AHS) sera nécessaire afin de valider ces résultats. En raison de la forte incidence du cancer de la prostate en France, le système assurantiel de réparation en maladie professionnelle reste prudent quant à l'élaboration d'un tableau.

En attendant d'autres publications à ce sujet, il est important de sensibiliser les agriculteurs et salariés exposés aux pesticides aux potentiels risques et de mettre en place des moyens de prévention collectifs et individuels (choix des produits utilisés, informations, formations aux manipulations des pesticides, équipement de protections : gants, masque avec ventilation, combinaison etc...).

## Conclusion

Le cancer de la prostate est un cancer hormono-dépendant. Ses facteurs de risques actuellement connus sont l'âge, les antécédents familiaux, l'origine ethnique et l'imprégnation hormonale normale. D'autres causes professionnelles ou environnementales ne sont pas à ce jour reconnues par la littérature médicale comme cancérigènes à part entière. L'ensemble des cas décrits dans la littérature ne permet pas de conclure à une exposition professionnelle prédisposante. Ce qui peut expliquer le peu de demandes faites auprès des CCPPE et CRRMP.

Pour le cas particulier de l'angiosarcome de la prostate, celui-ci pourrait être reconnu en maladie professionnelle s'il y a exposition au chlorure de vinyle monomère dans le cadre du tableau n°52 du Régime Général. Une éventuelle radiothérapie locale dans les antécédents du patient pourrait être retenue également comme facteur de risque.

Le signalement de cas de maladies hors du commun (qu'elles soient cancéreuses ou non) survenant chez des patients ayant subi une exposition professionnelle à des nuisances spécifiques gagnerait à devenir systématique par l'intermédiaire des CCPPE.

Tout médecin ayant connaissance d'un cancer de la prostate pour lequel il suspecte une origine professionnelle en raison d'une exposition particulièrement longue ou spécifique, devrait adresser son patient à un centre de référence en pathologie professionnelle et environnementale, ce qui permettrait de recenser le cas dans la base du RNV3P.

Le réseau RNV3P devrait permettre l'exploitation des données accumulées dans le but de faire émerger des associations expositions-maladies nouvelles susceptibles de fournir des hypothèses qui devraient être infirmées ou confirmées par des études scientifiques.

## Bibliographie

1. Sritharan J, Demers PA, Harris SA, Cole DC, Kreiger N, Sass-Kortsak A, et al. Natural resource-based industries and prostate cancer risk in Northeastern Ontario: a case-control study. *Occup Environ Med.* août 2016;73(8):506-11.
2. F.Rozet, C.Hennequin, J-B. Beauval and al. CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer. Elsevier Masson. *Progrès en urologie* 2016, 27, Suppl. :S95-144.
3. INCA. Epidémiologie national du cancer de la prostate en France métropolitaine -données essentielles. 2012; Disponible sur: <http://lesdonnees.ecancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/19-epidemiologie-cancer-prostate-france-metropolitaineessentielles.html#ind4>
4. Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011. *Prog Urol.* 2015;536-42.
5. Rebillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villiers A, et al. Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France. *Prog Urol.* 2013;57-65.
6. Multigner L, Ndong JR, Gisuti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2010;28(21):3457-62.
7. Adriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer screening Trial: mortality results after 13 years of follow up. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:125-32.
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 15 mars 2012;366(11):981-90.
9. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet Lond Engl.* 6 déc 2014;384(9959):2027-35.
10. HAS. Détection précoce du cancer de la prostate : Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). In 2013. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps\\_format2clic\\_kc\\_prostate\\_vfinale.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_prostate_vfinale.pdf)
11. HAS. avis n°2016.0026 du collège de la HAS sur un document d'information à destination des médecins généralistes concernant le dépistage du cancer de la prostate chez l'homme asymptomatique par un premier dosage du PSA. In 2016. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/avis\\_n\\_2016.0026.ac.seesp\\_du\\_16\\_mars\\_2016\\_du\\_college\\_de\\_la\\_has\\_sur\\_un\\_document\\_dinformation\\_a\\_destination\\_des\\_medecins\\_gener.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/avis_n_2016.0026.ac.seesp_du_16_mars_2016_du_college_de_la_has_sur_un_document_dinformation_a_destination_des_medecins_gener.pdf)
12. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg

- randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*. sept 2015;68(3):354-60.
13. Ahmed HU, Bosaily AE-S, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*. 25 févr 2017;389(10071):815-22.
  14. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. sept 2005;29(9):1228-42.
  15. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. févr 2016;40(2):244-52.
  16. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 16 sept 1998;280(11):969-74.
  17. Freedland SJ. Low-risk prostate cancer: to treat or not to treat. *Lancet Oncol*. 1 févr 2017;18(2):156-7.
  18. Ricke WA, Wang Y, Cunha GR. Steroid hormones and carcinogenesis of the prostate: the role of estrogens. *Differ Res Biol Divers*. nov 2007;75(9):871-82.
  19. Ho S-M, Lee M-T, Lam H-M, Leung Y-K. Estrogens and prostate cancer: etiology, mediators, prevention, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. sept 2011;40(3):591-614.
  20. Prezioso D, Denis LJ, Klocker H, Sciarra A, Reis M, Naber K, et al. Estrogens and aspects of prostate disease. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. janv 2007;14(1):1-16.
  21. Nelles JL, Hu W-Y, Prins GS. Estrogen action and prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab*. mai 2011;6(3):437-51.
  22. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet Lond Engl*. 8 mars 2003;361(9360):859-64.
  23. Marous M, Cénée S, Rebillard X, Trétarre B, Bringer JP, Iborra F, Murez T, Menegaux F, Sanchez M. Infections génito-urinaires et risque de cancer de la prostate: étude EPICAP [Internet]. 2016. Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/pdf/2016\\_39-40\\_4.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/39-40/pdf/2016_39-40_4.pdf)
  24. Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Fall K, Rider JR, Lockley SW, Schernhammer ES, et al. Circadian Disruption, Sleep Loss and Prostate Cancer Risk: A Systematic Review of Epidemiological Studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. juill 2012;21(7):1002-11.
  25. Wendeu-Foyet M, Menegaux F. Circadian Disruption and Prostate Cancer Risk: An Updated Review of Epidemiological Evidences. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 4 avr 2017;26(7):985-91.
  26. Ndong J-R, Blanchet P, Multigner L. Pesticides and prostate cancer: epidemiological data. *Bull Cancer (Paris)*. févr 2009;96(2):171-80.

27. World Health Organization International Agency for research on cancer. Préambule. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Lyon; 2006.
28. Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable Exposures Associated With Human Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 21 déc 2011;103(24):1827-39.
29. Mouly D, Jusot J, Berat B, Gorla S. Étude de la relation entre l'exposition chronique à l'arsenic hydrique d'origine naturelle et la survenue de cancers en Auvergne. [Internet]. 2008. Disponible sur: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=7795](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7795)
30. International Agency for research on Cancer. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity. Arsen Arsen Compd Updat IARC Monogr. 1987;1-42(suppl.7):100-6.
31. IARC working group. ARSENIC, METALS, FIBRES AND DUSTS. [Internet]. Vol. 100C a review of Human Carcinogens. Lyon; 2012. Disponible sur: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>
32. García-Esquinas E, Pollán M, Umans JG, Francesconi KA, Goessler W, Guallar E, et al. Arsenic exposure and cancer mortality in a US-based prospective cohort: the strong heart study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* nov 2013;22(11):1944-53.
33. Chen CJ, Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res.* 1 sept 1990;50(17):5470-4.
34. Bulka CM, Jones RM, Turyk ME, Stayner LT, Argos M. Arsenic in drinking water and prostate cancer in Illinois counties: An ecologic study. *Environ Res.* juill 2016;148:450-6.
35. Singh B, Kulawiec M, Owens KM, Singh A, Singh KK. Sustained Early Disruption of Mitochondrial Function Contributes to Arsenic-Induced Prostate Tumorigenesis. *Biochem Biokhimia.* oct 2016;81(10):1089-100.
36. Barrett JR. Stroma Insights: Potential Mechanism for Arsenic-Induced Prostate Cancer. *Environ Health Perspect.* 1 juill 2016;124(7):A130.
37. Shearer JJ, Wold EA, Umbaugh CS, Lichti CF, Nilsson CL, Figueiredo ML. Inorganic Arsenic-Related Changes in the Stromal Tumor Microenvironment in a Prostate Cancer Cell-Conditioned Media Model. *Environ Health Perspect.* juill 2016;124(7):1009-15.
38. IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISK TO HUMAN. BERYLLIUM.CADMIUM.MERCURY AND EXPOSURES IN THE GLASS MANUFACTURING INDUSTRY 58 (IARC 1993). INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1993;
39. Sorahan T, Esmen NA. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *Occup Environ Med.* févr 2004;61(2):108-16.
40. Eriksen KT, Halkjær J, Meliker JR, McElroy JA, Sørensen M, Tjønneland A, et al. Dietary cadmium intake and risk of prostate cancer: a Danish prospective cohort study. *BMC Cancer.* 26 mars 2015;15:177.

41. Ju-Kun S, Yuan D-B, Rao H-F, Chen T-F, Luan B-S, Xu X-M, et al. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. févr 2016;95(6):e2708.
42. Zhang L, Zhu Y, Hao R, Shao M, Luo Y. Cadmium Levels in Tissue and Plasma as a Risk Factor for Prostate Carcinoma: a Meta-Analysis. *Biol Trace Elem Res*. juill 2016;172(1):86-92.
43. Cho YA, Kim J, Woo HD, Kang M. Dietary cadmium intake and the risk of cancer: a meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(9):750-87.
44. Chen C, Xun P, Nishijo M, Carter S, He K. Cadmium exposure and risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among the general and occupational populations. *Sci Rep*. mai 2016;6:25814.
45. Koutros S, Beane Freeman LE, Lubin JH, Heltshe SL, Andreotti G, Barry KH, et al. Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol*. 1 janv 2013;177(1):59-74.
46. Lemarchand C, Tual S, Boulanger M, Levêque-Morlais N, Perrier S, Clin B, et al. Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort. *Scand J Work Environ Health*. 1 mars 2016;42(2):144-52.
47. Leon ME, Beane Freeman LE, Douwes J, Hoppin JA, Kromhout H, Lebailly P, et al. AGRICOH: a consortium of agricultural cohorts. *Int J Environ Res Public Health*. mai 2011;8(5):1341-57.
48. Pesticides- Effets sur la santé. Editions Inserm. Collection Expertise collective; 2013 juillet.
49. Van Maele-Fabry G, Willems JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. sept 2003;60(9):634-42.
50. Van Maele-Fabry G, Willems JL. Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. nov 2004;77(8):559-70.
51. Van Maele-Fabry G, Libotte V, Willems J, Lison D. Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control CCC*. mai 2006;17(4):353-73.
52. Ragin C, Davis-Reyes B, Tadesse H, Daniels D, Bunker CH, Jackson M, et al. Farming, reported pesticide use, and prostate cancer. *Am J Mens Health*. mars 2013;7(2):102-9.
53. Budnik LT, Kloth S, Velasco-Garrido M, Baur X. Prostate cancer and toxicity from critical use exemptions of methyl bromide: environmental protection helps protect against human health risks. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 27 janv 2012;11:5.
54. Ferrís-I-Tortajada J, Berbel-Tornero O, Garcia-I-Castell J, López-Andreu JA, Sobrino-Najul E, Ortega-García JA. [Non dietetic environmental risk factors in prostate cancer]. *Actas Urol Esp*. mai 2011;35(5):289-95.
55. Alavanja MCR, Sandler DP, Lynch CF, Knott C, Lubin JH, Tarone R, et al. Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31 Suppl 1:39-45; discussion 5-7.

56. ANSES. Exposition professionnelle aux pesticides en agriculture [Internet]. 2016 juillet. Report No.: Volume n°1-n°2011-SA-0192. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011SA0192Ra.pdf>
57. ANSES. Avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande d'appui scientifique et technique concernant la stratégie européenne pour les perturbateurs endocriniens. [Internet]. 2011 nov. Report No.: Saisine n°2011-SA-0237. Disponible sur: [www.anses.fr/system/files/DPR2011ao237.pdf](http://www.anses.fr/system/files/DPR2011ao237.pdf)
58. IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISK TO HUMAN. Some Organophosphate Insecticides and Herbicides. [Internet]. World Health Organization. Lyon; 2017. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human; vol. 12). Disponible sur: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/mono112.pdf>
59. Band PR, Abanto Z, Bert J, Lang B, Fang R, Gallagher RP, et al. Prostate cancer risk and exposure to pesticides in British Columbia farmers. *The Prostate*. 1 févr 2011;71(2):168-83.
60. Koutros S, Berndt SI, Hughes Barry K, Andreotti G, Hoppin JA, Sandler DP, et al. Genetic susceptibility loci, pesticide exposure and prostate cancer risk. *PLoS One*. 2013;8(4):e58195.
61. Dieye M, Banydeen R, Macni J, Michel S, Veronique-Baudin J, Sasco A, et al. Geographic variations and temporal trends in prostate cancer in Martinique over a 25-year period. *BMC Res Notes*. 23 avr 2014;7:262.
62. Commission Européenne. Liste de substances PE avérés ou suspectés [Internet]. 2016. Disponible sur: [www.ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/substances\\_en.htm](http://www.ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/substances_en.htm)
63. ROCHEFORT Henri ; JOUANNET Pierre. Endocrine disruptors and hormone dependant cancers. Mechanisms and proposals to reduce the risks. *Bull Académie Natl Médecine*. 2011;195(8):1965-79.
64. INSERM. Reproduction et environnement. 2011 p. 89.
65. Cancer et environnement. Expertise collective. 2008;
66. Rochefort H, Balaguer P. Endocrine disruptors: are they carcinogens? *Bull Acad Natl Med*. juin 2010;194(6):1159-63.
67. Welton M, Robb SW, Shen Y, Guillebeau P, Vena J. Prostate cancer incidence and agriculture practices in Georgia, 2000-2010. *Int J Occup Environ Health*. sept 2015;21(3):251-7.
68. Cocco P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cad Saude Publica*. avr 2002;18(2):379-402.
69. Lewis-Mikhael A-M, Bueno-Cavanillas A, Ofir Guiron T, Olmedo-Requena R, Delgado-Rodríguez M, Jiménez-Moleón JJ. Occupational exposure to pesticides and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. févr 2016;73(2):134-44.
70. Parent M-E, Désy M, Siemiatycki J. Does exposure to agricultural chemicals increase the risk of prostate cancer among farmers? *McGill J Med MJM Int Forum Adv Med Sci Stud*. janv 2009;12(1):70-7.

71. Alavanja MCR, Sandler DP, Lynch CF, Knott C, Lubin JH, Tarone R, et al. Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31 Suppl 1:39-45.
72. Buranatreveth S, Roy D. Occupational exposure to endocrine-disrupting pesticides and the potential for developing hormonal cancers. *J Environ Health*. oct 2001;64(3):17-29.
73. Boers D, Zeegers MPA, Swaen GM, Kant I, van den Brandt PA. The influence of occupational exposure to pesticides, polycyclic aromatic hydrocarbons, diesel exhaust, metal dust, metal fumes, and mineral oil on prostate cancer: a prospective cohort study. *Occup Environ Med*. août 2005;62(8):531-7.
74. Zeegers MPA, Friesema IHM, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective study of occupation and prostate cancer risk. *J Occup Environ Med*. mars 2004;46(3):271-9.
75. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chemical agents and related occupations. Volume 100F A review of Human carcinogens [Internet]. Lyon; 2012 [cité 17 avr 2017]. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human; vol. 100F). Disponible sur: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F.pdf>
76. Sathiakumar N, Graff J, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E. An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Occup Environ Med*. déc 2005;62(12):822-9.
77. Wingren G, Axelson O. Cancer incidence and mortality in a Swedish rubber tire manufacturing plant. *Am J Ind Med*. déc 2007;50(12):901-9.
78. Boniol M, Koechlin A, Świątkowska B, Sorahan T, Wellmann J, Taeger D, et al. Cancer mortality in cohorts of workers in the European rubber manufacturing industry first employed since 1975. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 2016;27(5):933-41.
79. Boniol M, Koechlin A, Sorahan T, Jakobsson K, Boyle P. Cancer incidence in cohorts of workers in the rubber manufacturing industry first employed since 1975 in the UK and Sweden. *Occup Environ Med*. 6 janv 2017;
80. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to human. Radiation. [Internet]. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Lyon; 2012. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human; vol. Volume 100D A review of Human carcinogens.). Disponible sur: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/mono100D.pdf>
81. Weiss HA, Darby SC, Doll R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer*. 1 nov 1994;59(3):327-38.
82. Vrijheid M, Cardis E, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk Among Radiation Workers in the Nuclear Industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat Res*. avr 2007;167(4):361-79.
83. ANSES. Rapport d'activité 2013-2014 RNV3P [Internet]. 2014 [cité 17 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/RNV3P-RappDAC20132014.pdf>
84. service publique.fr. Maladie professionnelle : indemnisation en cas d'incapacité permanente. [Internet]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F348>

85. Reid A, Klerk N de, Musk AW (Bill). Does Exposure to Asbestos Cause Ovarian Cancer? A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 1 juill 2011;20(7):1287-95.
86. Trabert B, Pinto L, Hartge P, Kemp T, Black A, Sherman ME, et al. Pre-diagnostic serum levels of inflammation markers and risk of ovarian cancer in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer (PLCO) screening trial. *Gynecol Oncol.* nov 2014;135(2):297-304.
87. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* févr 2017;14(1):9-32.
88. Monseur J, Leguéné B, Lebouffant L, Tichoux G. [Asbestosis of the bladder neck and prostate. Reflections on 2 cases]. *J Urol (Paris).* 1986;92(1):17-21.
89. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Some Halogenated Hydrocarbons. 1979;
90. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenetic risks to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. 1999;380-4.
91. Tsai SP, Gilstrap EL, Ross CE. Mortality study of employees with potential exposure to epichlorohydrin: a 10 year update. *Occup Environ Med.* mai 1996;53(5):299-304.
92. Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res [Internet].* 15 nov 2016 [cité 18 avr 2017];6. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5109663/>
93. Khaliq W, Meyer CF, Uzoaru I, Wolf RM, Antonarakis ES. Prostate angiosarcoma: is there any association with previous radiation therapy? *BJU Int.* déc 2012;110(11 Pt C):E819-825.
94. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The Epidemiology of Sarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 4 oct 2012;2:14.
95. G.MIECH,P.STOEBNER,G.MORAND et J.P.WITZ. Une nouvelle observation de sarcome des tissus irradiés. *J Radiol D'Electrologie.* 1966;Tome 47(no 8-9):475-8.
96. Hardell L, Sandström A. Case-control study: soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer.* juin 1979;39(6):711-7.
97. Jayakody N, Harris EC, Coggon D. PHENOXY HERBICIDES, SOFT TISSUE SARCOMA AND NON-HODGKIN LYMPHOMA: A SYSTEMATIC REVIEW OF EVIDENCE FORM COHORT AND CASE-CONTROL STUDIES. *Br Med Bull.* juin 2015;114(1):75-94.
98. Mesri EA, Cesarman E, Boshoff C. Kaposi's sarcoma herpesvirus/ Human herpesvirus-8 (KSHV/HHV8), and the oncogenesis of Kaposi's sarcoma. *Nat Rev Cancer.* oct 2010;10(10):707-19.
99. Enzinger FM, Weiss SW. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 1988;213.
100. Hillenbrand T, Menge F, Hohenberger P, Kasper B. Primary and secondary angiosarcomas: a comparative single-center analysis. *Clin Sarcoma Res [Internet].* 23 mai 2015;5. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4582641/>

101. Weiss SW, Goldblum JR. Malignant vascular tumors. Weiss SW, Goldblum JR (eds) Enzinger and Weiss's soft tissue tumors, 4th edn. 2001;917-54.
102. Fraga-Guedes C, Gobbi H, Mastropasqua MG, Botteri E, Luini A, Viale G. Primary and secondary angiosarcomas of the breast: a single institution experience. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2012;132(3):1081-8.
103. Bolesco M. Sarcome primitif de la prostate chez un enfant des deux ans et neuf mois. *Bull Mem Soc Chir Bucarest.* 1902;77.
104. Salleras J, Vilar G. Consideraciones a proposito de un sarcoma primitivo de la prostate en un sujeto de 32 años prostatectomía perineal. *Semana Med Buenos Aires.* 1924;1275-9.
105. Scharpira HB. Case no. 208. Angiosarcoma of the prostate. 1963;281-3.
106. Smith DM, Manivel C, Kapps D, Uecker J. Angiosarcoma of the prostate: report of 2 cases and review of the literature. *J Urol.* févr 1986;135(2):382-4.
107. Chan KW. Angiosarcoma of the prostate. An immunohistochemical study of a case. *Pathology (Phila).* avr 1990;22(2):108-10.
108. Oliva Encina J, Gil Martínez P, Allepuz Losa C, Andrés Lázaro V, Rioja Sanz LA. [Prostatic angiosarcoma: report of a new case]. *Actas Urol Esp.* janv 2001;25(1):78-80.
109. Wick MR, Youg RH, Malvesta R, Beebe DS, Hansen JJ, Dehner LP. Prostate carcinosarcomas. Clinical, histologic, and immunohistochemical data on two cases. *Am J Clin Pathol.* 1989;131-9.
110. Russo P, Brady MS, Conlon K, Hajdu SI, Fair WR, Herr HW, Brennan MF. Adult urological sarcoma. *J Urol.* 1992;1032-1036: Discussion 1036-1037.
111. Luque Barona RJ, González Cámpora R, Vicioso Recio L, Requena Tapias MJ, López Beltrán A. [Synchronous prostatic carcinosarcoma: report of 2 cases and review of the literature]. *Actas Urol Esp.* févr 2000;24(2):173-8.
112. Boucher LD, Swanson PE, Stanley MW, Silverman JF, Raab SS, Geisinger KR. Cytology of angiosarcoma. Findings in fourteen fine-needle aspiration biopsy specimens and one pleural fluid specimen. *Am J Clin Pathol.* août 2000;114(2):210-9.
113. Chandan VS, Wolsh L. Postirradiation angiosarcoma of the prostate. *Arch Pathol Lab Med.* juill 2003;127(7):876-8.
114. Lee HM, Song SY, Park JO, Kim B-H. Primary immature teratoma of the prostate with angiosarcoma component: its unusual response to chemotherapy. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* mars 2006;13(3):305-7.
115. Guo CC, Pisters LL, Troncoso P. Prostate cancer invading the rectum: a clinicopathological study of 18 cases. *Pathology (Phila).* 2009;41(6):539-43.
116. Humphrey PA. Angiosarcoma of the prostate. *J Urol.* févr 2012;187(2):684-5.
117. Khaliq W, Meyer CF, Uzoaru I, Wolf RM, Antonarakis ES. Prostate angiosarcoma: a case report and literature review. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* déc 2012;29(4):2901-3.

118. Campschoer T, van der Kwast TH, Jonges GN, Lock MTWT. Angiosarcoma of the prostate: a more frequent finding in the future owing to radiotherapy? A literature review with treatment implications based on a case report. *Scand J Urol*. oct 2014;48(5):420-5.
119. Gupta A, Patnaik MM, Naina HV. Angiosarcoma of the Prostate Gland following Brachytherapy for Prostatic Adenocarcinoma. *Curr Urol*. juill 2015;8(2):109-12.
120. Wang G, Black PC, Skinnider BF, Hayes MM, Jones EC. Post-radiation epithelioid angiosarcoma of the urinary bladder and prostate. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can*. juin 2016;10(5-6):E197-200.
121. Kodzo-Grey Venyo A. A review on primary angiosarcoma of the prostate gland: an update. *J Cancer Tumor Int*. 3:1-21.
122. Diagnostic Pathology: Genitourinary - 2nd Edition [Internet]. [cité 2 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/diagnostic-pathology-genitourinary/amin/978-0-323-37714-0>
123. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. juill 2016;70(1):106-19.
124. Pasquier E, André N, Street J, Chougule A, Rekhi B, Ghosh J, et al. Effective Management of Advanced Angiosarcoma by the Synergistic Combination of Propranolol and Vinblastine-based Metronomic Chemotherapy: A Bench to Bedside Study. *EBioMedicine*. avr 2016;6:87-95.
125. Montoya A, Amaya CN, Belmont A, Diab N, Trevino R, Villanueva G, et al. Use of non-selective  $\beta$ -blockers is associated with decreased tumor proliferative indices in early stage breast cancer. *Oncotarget*. 23 déc 2016;8(4):6446-60.
126. Nanus DM, Kelsen D, Clark DG. Radiation-induced angiosarcoma. *Cancer*. 15 août 1987;60(4):777-9.
127. Plichta JK, Hughes K. Radiation-Induced Angiosarcoma after Breast-Cancer Treatment. *N Engl J Med*. 26 janv 2017;376(4):367.
128. Cahan WG, Woodard HQ. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer*. mai 1948;1(1):3-29.
129. Arora K. Prostate-Other malignancies angiosarcoma pathology outlines [Internet]. Disponible sur: [www.pathologyoutlines.com/topic/prostateangiosarcoma.html](http://www.pathologyoutlines.com/topic/prostateangiosarcoma.html)
130. Mark RJ, Poen J, Tran LM, Fu YS, Selch MT, Parker RG. Postirradiation sarcomas. A single-institution study and review of the literature. *Cancer*. 15 mai 1994;73(10):2653-62.
131. Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer*. 1 sept 2006;107(5):991-8.
132. Hung J, Hiniker SM, Lucas DR, Griffith KA, McHugh JB, Meirovitz A, et al. Sporadic versus Radiation-Associated Angiosarcoma: A Comparative Clinicopathologic and Molecular Analysis of 48 Cases. *Sarcoma* [Internet]. 2013;2013. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3776386/>

133. Guo T, Zhang L, Chang N, Singer S, Maki RG, Antonescu CR. Consistent MYC and FLT4 Gene Amplification in Radiation-Induced Angiosarcoma but not in other Radiation-Associated Atypical Vascular Lesions. *Genes Chromosomes Cancer*. janv 2011;50(1):25-33.
134. Lelbach WK. A 25-year follow-up study of heavily exposed vinyl chloride workers in Germany. *Am J Ind Med*. mai 1996;29(5):446-58.
135. Thériault G, Allard P. Cancer mortality of a group of Canadian workers exposed to vinyl chloride monomer. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc*. oct 1981;23(10):671-6.
136. Bosetti C, La Vecchia C, Lipworth L, McLaughlin JK. Occupational exposure to vinyl chloride and cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. oct 2003;12(5):427-30.
137. Collins JJ, Jammer B, Sladeczek FM, Bodnar CM, Salomon SS. Surveillance for angiosarcoma of the liver among vinyl chloride workers. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med*. nov 2014;56(11):1207-9.
138. Frullanti E, La Vecchia C, Boffetta P, Zocchetti C. Vinyl chloride exposure and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. sept 2012;44(9):775-9.
139. Sadick A. Special communication. Polyvinyl chloride - vinyl chloride disease: an occupational health hazard. *JAMA J Pak Med Assoc*. févr 1976;26(2):37-9.
140. Viola PL, Bigotti A, Caputo A. Oncogenic response of rat skin, lungs, and bones to vinyl chloride. *Cancer Res*. mai 1971;31(5):516-22.
141. Ho S-Y, Tsai C-C, Tsai Y-C, Guo H-R. Hepatic angiosarcoma presenting as hepatic rupture in a patient with long-term ingestion of arsenic. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. mai 2004;103(5):374-9.
142. van Kampen RJW, Erdkamp FLG, Peters FPJ. Thorium dioxide-related haemangiosarcoma of the liver. *Neth J Med*. sept 2007;65(8):279-82.
143. Arteché E, Ostiz S, de Miguel C. [Case 2. Diffuse hepatic angiosarcoma secondary to thorotrast deposit]. *Radiologia*. févr 2007;49(1):28; discussion 57.
144. Creech JL, Johnson MN. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc*. mars 1974;16(3):150-1.
145. Jones RD, Smith DM, Thomas PG. A mortality study of vinyl chloride monomer workers employed in the United Kingdom in 1940-1974. *Scand J Work Environ Health*. juin 1988;14(3):153-60.
146. Wu W, Steenland K, Brown D, Wells V, Jones J, Schulte P, et al. Cohort and case-control analyses of workers exposed to vinyl chloride: an update. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc*. juin 1989;31(6):518-23.
147. Thomas LB, Popper H, Berk PD, Selikoff I, Falk H. Vinyl-chloride-induced liver disease. From idiopathic portal hypertension (Banti's syndrome) to Angiosarcomas. *N Engl J Med*. 2 janv 1975;292(1):17-22.

148. Maltoni C, Clini C, Vicini F, Masina A. Two cases of liver angiosarcoma among polyvinyl chloride (PVC) extruders of an Italian factory producing PVC bags and other containers. *Am J Ind Med.* 1984;5(4):297-302.
149. Chlorure de vinyle. INERIS Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. INERIS DRC-10-109974-07053A. 5 mars 2010;
150. Arrêté du 6 décembre 2011 modifiant l'arrêté du 28 février 1995 pris en application de l'article D. 461-25 du code de la sécurité sociale fixant le modèle type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen dans le cadre du suivi post-professionnel des salariés ayant été exposés à des agents ou procédés cancérogènes.
151. Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État).
152. Félicie N. Pénibilité et traçabilité des expositions: fiches et attestations. *Le points sur les documents créés, maintenus ou supprimés.* juin 2016;(16):111-6.
153. Haute Autorité de Santé. Recommandation HAS dossier médical en santé au travail [Internet]. 2009. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/rbpp\\_-\\_dossier\\_medical\\_en\\_sante\\_au\\_travail\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/rbpp_-_dossier_medical_en_sante_au_travail_-_recommandations.pdf)
154. Le Compte Personnel d'Activité - Formation professionnelle - Ministère du Travail [Internet]. Disponible sur: <http://travail-emploi.gouv.fr/formation-professionnelle/cpa/>

## Annexes

Tableau n°52 des maladies professionnelles du régime général



### Tableau n°52 du régime général

#### Régime général tableau 52

Affections provoquées par le chlorure de vinyle monomère.

Date de création : Décret du 09/11/1972 | Dernière mise à jour : Décret du 03/09/1991

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Troubles angioneurotiques des doigts et des orteils.	5 ans	Travaux exposant à l'action du chlorure de vinyle monomère, notamment les travaux exécutés dans les ateliers de polymérisation.
Ostéolyse des phalanges unguéales des mains confirmée radiologiquement.	3 ans	
Angiosarcome.	30 ans	
Syndrome d'hypertension portale spécifique : - soit avec varices œsophagiennes, splénomégalie et thrombocytopénie ; - soit avec fibrose ou dysplasie des cellules endothéliales.	30 ans	

Vu, le Président du Jury,  
(tampon et signature)

Professeur Jérôme RIGAUD

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

Docteur Dominique DUPAS

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : SAUSSINE

PRÉNOM : ÉLÉONORE

**Titre de Thèse :**

**Cancer de la prostate et exposition à des nuisances professionnelles : à propos d'un cas d'angiosarcome.**

---

### RÉSUMÉ

A ce jour les facteurs de risques du cancer de la prostate sont très peu connus, à l'exception de l'âge, des antécédents familiaux, des origines ethniques (africaines subsahariennes) et de l'imprégnation androgénique normale. Le cancer de la prostate est un cancer hormonodépendant sous l'influence des androgènes.

Des études ont suggéré l'existence d'une association significative entre des facteurs environnementaux et professionnels et le cancer de la prostate, mais sans qu'un lien causal ait pu être démontré. Ce travail consiste en une revue de la littérature sur la possible association entre l'exposition à certaines substances professionnelles et l'apparition d'un cancer de la prostate.

Ce travail sera également illustré par un cas d'angiosarcome de la prostate. Ce type de cancer est très rare, puisque seulement 22 cas ont été décrits à ce jour. Une cause professionnelle a été recherchée à travers l'histoire d'un ingénieur travaillant sur une plate-forme pétrolière, décédé suite à cette maladie.

---

### MOTS-CLÉS

Cancer de la prostate, cause professionnelle, angiosarcome de la prostate, étude de poste, plate-forme pétrolière.