



ETIOLOGIES PROFESSIONNELLES DES HEMOPATHIES

Pr. Alain Botta

Service HU de Médecine et Santé au Travail
Laboratoire de Biogénotoxicologie et Mutagenèse
Environnementale (EA 1784, IFR PMSE 112)

HEMOPATHIES PROFESSIONNELLES

Δ difficile : - **facteurs extraprofessionnels**

pollution

agents infectieux

tabagisme

alcool

aromatisants alimentaires tels que

1,1,3-triéthoxypropane et 2-acétyl butyrate

- **facteurs génétiques** de prédisposition
(pour les hémopathies malignes) et de susceptibilité aux toxiques

Lien de causalité illusoire :

- **physiopathologie** des hémopathies imparfaitement connue
- mécanisme d'action **stochastique** des toxiques à faibles doses répétées
- Influence des **polymorphismes** génétiques
- Temps de **latence** très variable
- Notion de **seuil** discutée pour les cancérogènes

HEMOPATHIES TOXIQUES

Cytotoxicité prépondérante

- ❖ **action directe sur l'érythrocyte**: hémolyse extra-corporelle
 - arsine
 - éthers de glycols
- ❖ **action sur l'Hb** :
 - liaison au Fe⁺⁺ : CO
 - dégradation de l' Hb : As thioloпрive
 - oxydation : méthémoglobinisants
- ❖ **action sur la biosynthèse de l'hème**: Pb
- ❖ **action sur la moelle osseuse** : hypoplasies
 - benzène
 - éthers de glycols
 - autres solvants ? ?

HEMOPATHIES MALIGNES

Génotoxicité prépondérante

- ❖ **Myélodysplasies** (dysmyélopoïèse)
- ❖ **Leucémies** myéloïdes, lymphoïdes, aiguës et chroniques
- ❖ Maladie de **Hodgkin**
- ❖ **Lymphomes** non hodgkiniens
- ❖ **Myélomes**

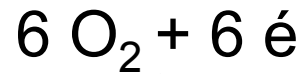
HEMOLYSES EXTRA-CORPUSCULAIRES

Arsine AsH₃



Gaz incolore, inodore à l'état natif puis odeur légèrement alliacée par oxydation à l'air

- ❖ **Usage en électronique** pour le dopage des semi-conducteurs par As en synthèse organique
- ❖ **Dégagement accidentel :**
 - traitement acide des minerais d'As, Zn, Cu, Sn, Pb, Co
 - décapage acide des métaux (Zn, Cu, Sn, Pb) par H₂SO₄)
 - détartrage acide des chaudières
 - opérations d'électrolyse



altération directe
mb du GR

maintien du glutathion
sous forme oxydée
G-S-S-G

hémolyse

*Mécanisme id venins
de cobra et crotale*

HEMOLYSE EXTRA-CORPUSCULAIRE

2 – butoxyéthanol

(EGBE, butylglycol, éther monobutylique de l'éthylène glycol)

- ❖ Très bon solvant des peintures, vernis, laques, produits phytosanitaires
- ❖ Difficile à remplacer
- ❖ Usage restreint en cosmétologie sauf colorants pour cheveux
- ❖ Peut être encore présent dans certaines formulations d'agents de nettoyage
- ❖ Facile à repérer : légère odeur d'éther perceptible dès 0,1 ppm
- **Bioactivé en acide 2-butoxyacétique responsable de l'hémolyse (expérimentale) accompagnée d'une hyperplasie médullaire.**

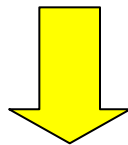
2 - butoxyéthanol



2 - butoxyacétaldéhyde

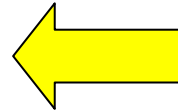


Acide 2 - butoxyacétique



**hémolyse hyperplasie médullaire
dépôts d'hémosidérine**

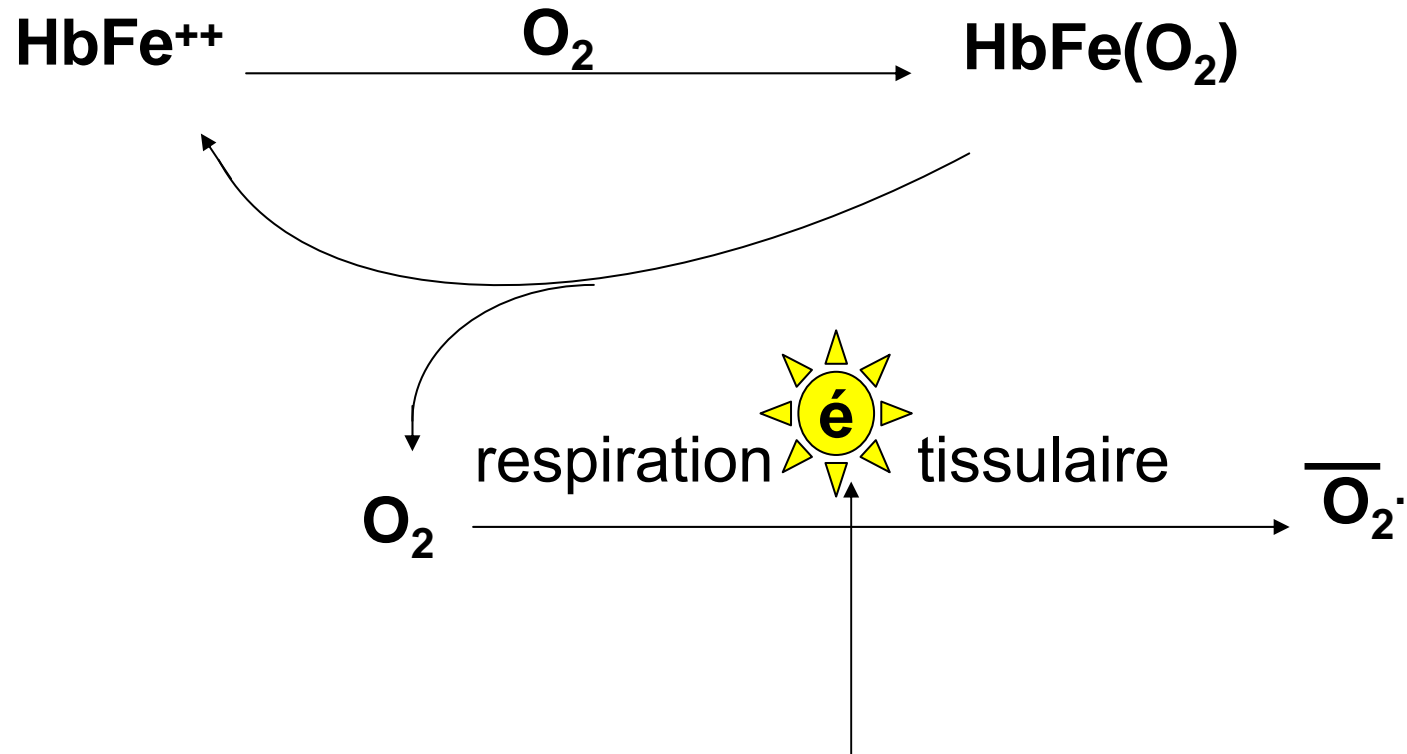
**MN « in vitro »
FISH ++
Aneugène**

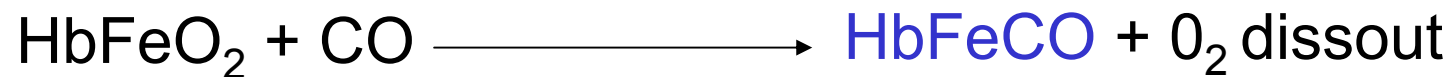
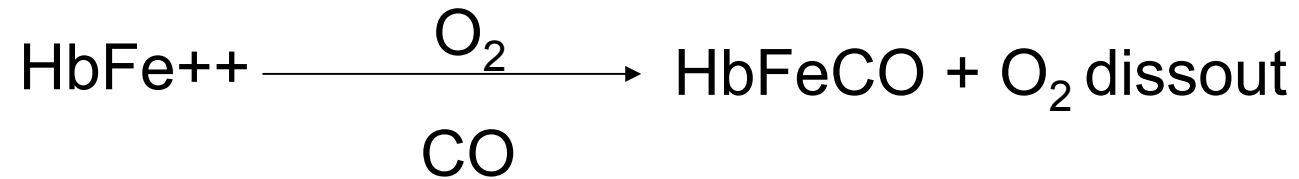


LIAISON AU FER DE L'HEME

Monoxyde de carbone

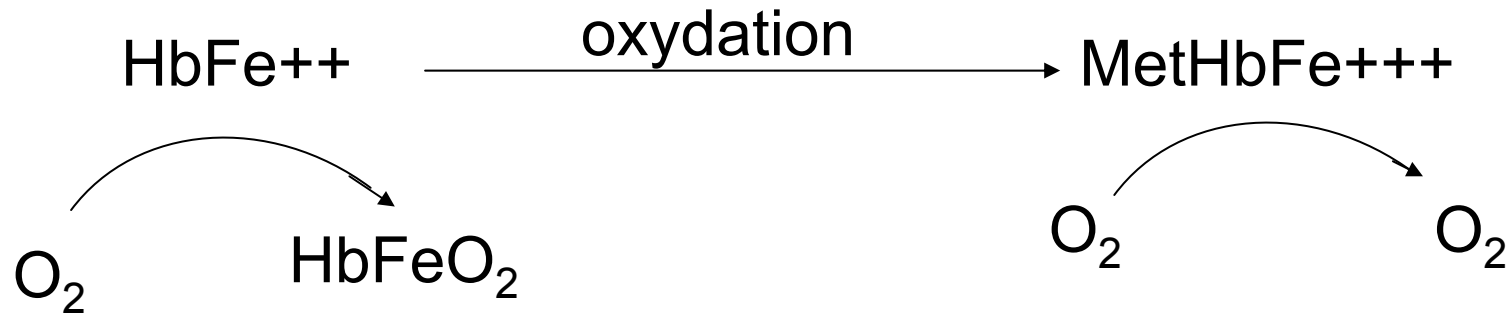
Perturbateur du transport de l'oxygène aux tissus





- CO: 300 fois plus d'affinité pour Fe⁺⁺ que O₂
- 80% fixés sur Hb, 20% sur myoglobine, 1% sur CYT et catalases
- Après début de l'exposition, les taux d'HbFeCO augmentent rapidement jusqu'à la 3ème heure

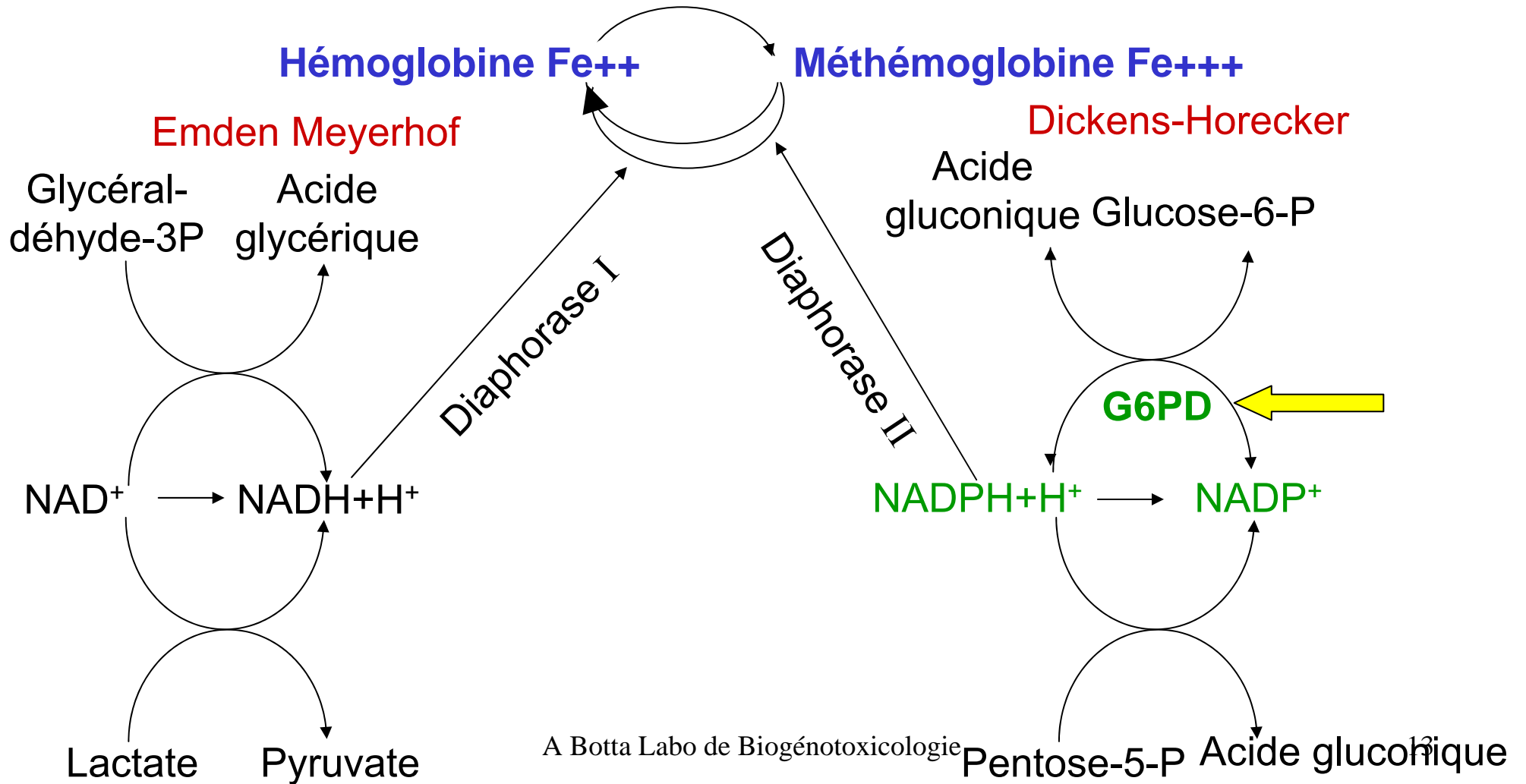
METHEMOGLOBINEMIES



Formation favorisée chez les sujets déficients en G6PD :

- mutations favorisent MetHb et hémolyse corpusculaire
- polymorphismes favorisent MetHb et hémolyse extra-corpusculaire

Mécanisme de réduction de la méthémoglobine en hémoglobine



METHEMOGLOBINEMIES

Etiologies reconnues

❖ **Minéraux :**

nitrites, nitrates

chlorates (herbicides)

permanganate de K (désinfectant des eaux)

❖ **Organiques :**

amines aromatiques: aniline (agent de synthèse des colorants)

dérivés nitrés : industries des colles, colorants, vernis, explosifs

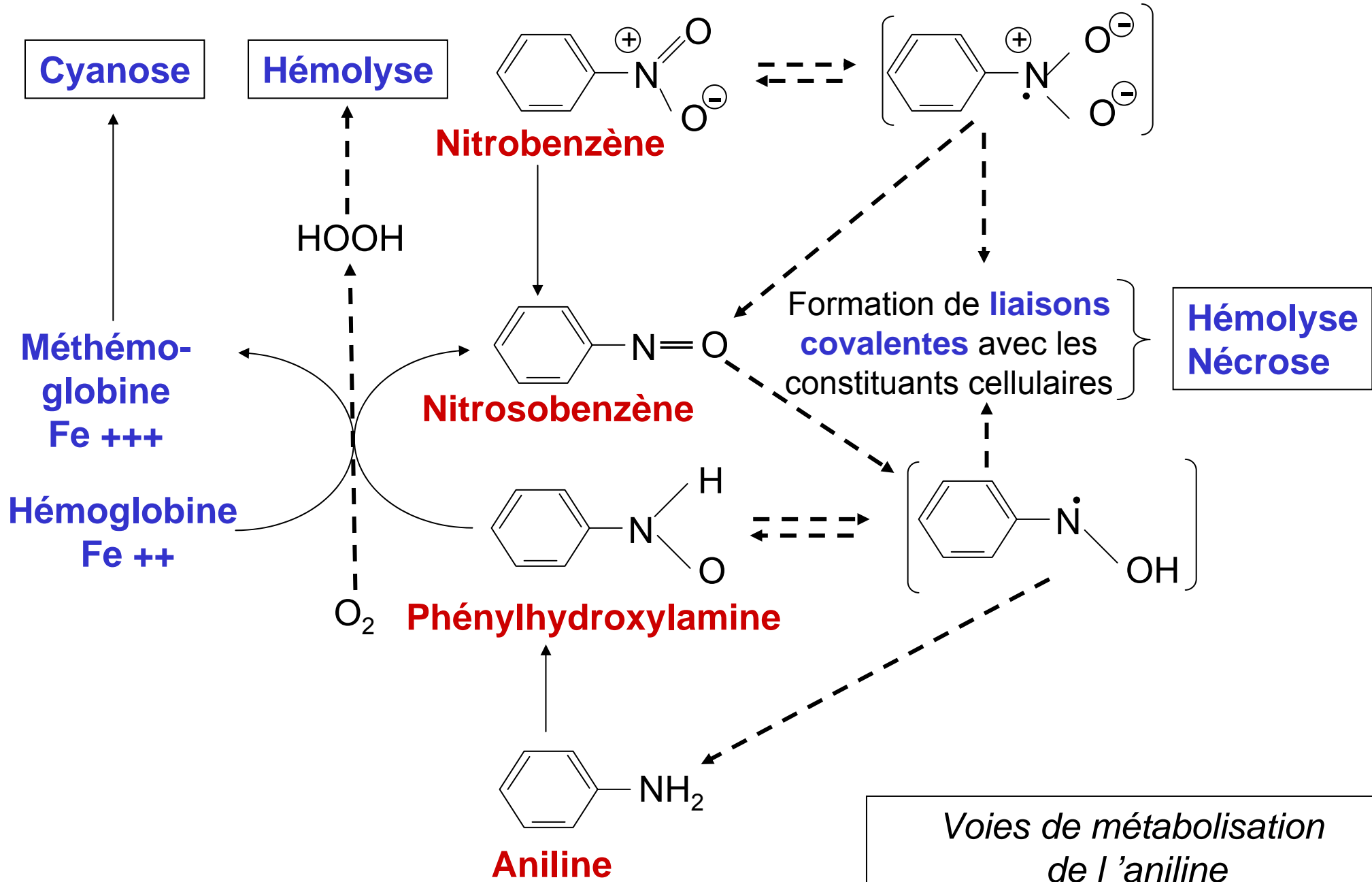
- nitrobenzène, nitrophénols, nitrotoluènes

- trinitroglycérine

dérivés du naphthalène

dérivés sulfonés

paradichlorobenzène



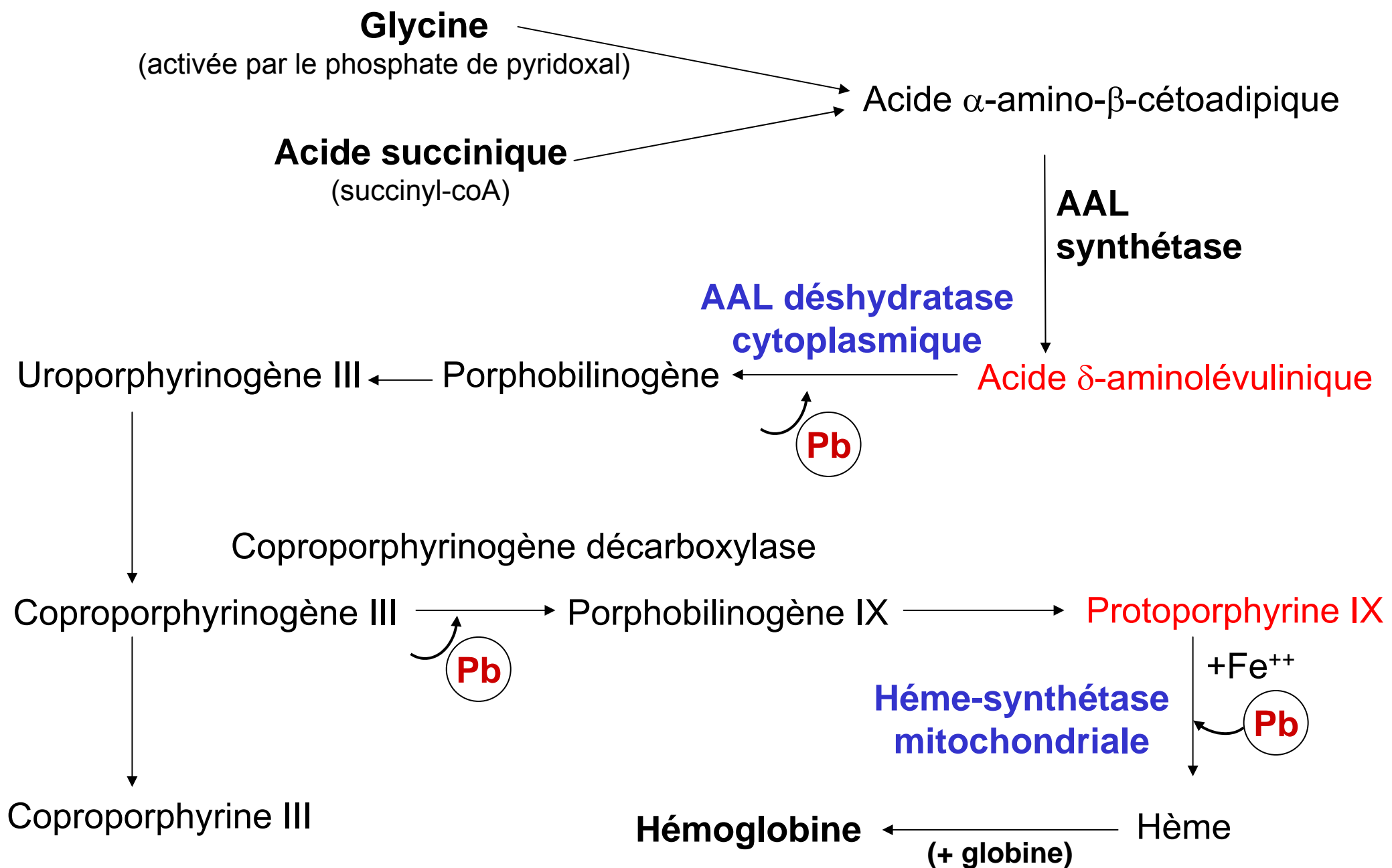
INHIBITION BIOSYNTHESE DE L'HEME

Dérivés minéraux du plomb

- ❖ **Cumulatifs** : - stockage dans les os et les dents sous forme de phosphate insoluble
- régi par le métabolisme phospho-calcique
- ❖ **Thioloprives** : blocage des enzymes à groupement thiol -SH :
 - acide delta amino lévulinique deshydratase plasmaticque
 - hème synthétase (ferrochélatase) mitochondriale

Inhibition biosynthèse de l'hème + inhibition biosynthèse globine

Chute de l'hémoglobine



HYPOPLASIES ET DYSPLASIES MEDULLAIRES

Benzène

- ❖ La toxicité provient des **métabolites** formés par bioactivation : époxybenzène, diphénols
- ❖ Attaque **radicalaire** des groupements –SH des protéines et –NH₂ des acides nucléiques
- ❖ Mort cellulaire par **nécrose** surtout
- ❖ Risque **dose-dépendant** pour des concentrations **> 20 ppm**
- ❖ Atteinte de **toutes les lignées** isolément ou simultanément
- ❖ Atteinte parfois annoncée par une **thrombopénie ou leucopénie** généralement **réversible** si éviction précoce
- ❖ **Délai d'apparition très variable** (qqes mois - qqes années)

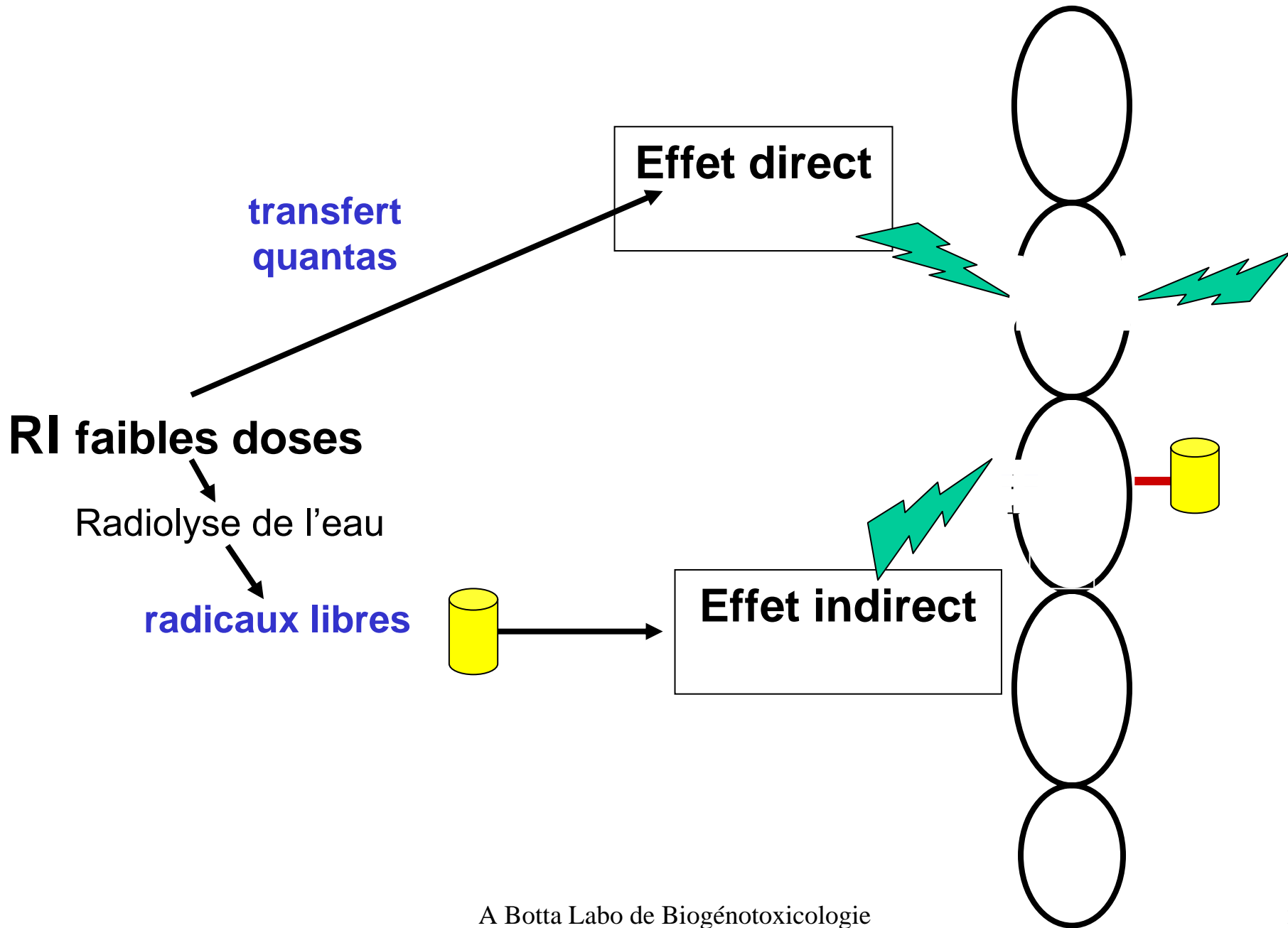
HEMOPATHIES MALIGNES

- Facteurs étiologiques très mal identifiés
 - Difficultés à documenter les expositions (niveau, durée)
 - **Facteurs de risque génétiques** à l'étude (polymorphismes, mutations des gènes suppresseurs)
 - **Effets aléatoires des initiateurs**, rôle des promoteurs et des co-cancérogènes
 - **Temps de latence**: pathologie différée à point de départ précoce
- ❖ Seuls les **rayonnements ionisants, le benzène** (pour les leucémies) et les **pesticides en polyexposition** (pour les lymphomes) peuvent clairement être mis en cause.
- ❖ Toutes les autres étiologies évoquées sont au stade d'hypothèse.

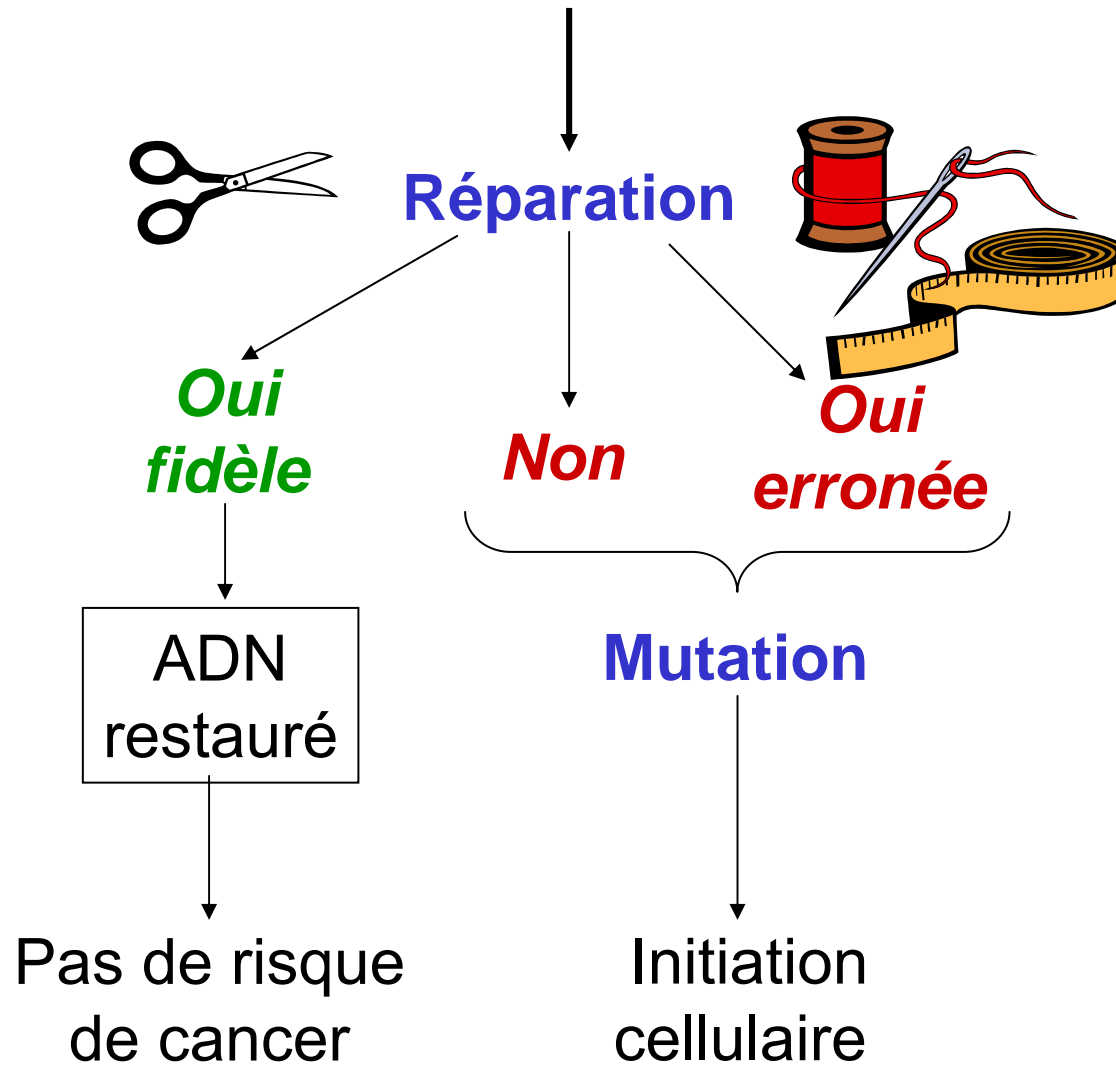
LEUCEMIES

Rayonnements ionisants

- Surtout **formes myéloïdes** : LMC, LAM
- Plus rarement : LAL
- Jamais décrite : LLC
- Mécanisme d'action direct (transfert de quantas) et indirect (radicalaire)
- A prendre en compte : type de particules, type de contamination, dose et débit de dose



ADN Lésions primaires



LEUCEMIES

Benzène

- **Pouvoir leucémogène démontré pour des expositions > 10 ppm**
- **Ne peut être exclu pour des expositions plus faibles**
- **Semble raisonnablement négligeable pour concentrations < 1 ppm**
- Importance :
 - du fractionnement des doses
 - de la durée
 - de la susceptibilité au benzène (polymorphisme oxydant rapide)
 - de la prédisposition au cancer (mutations de gènes de réparation et/ou de gènes suppresseurs)
 - de la bioactivation métabolique en époxybenzène et diphénols

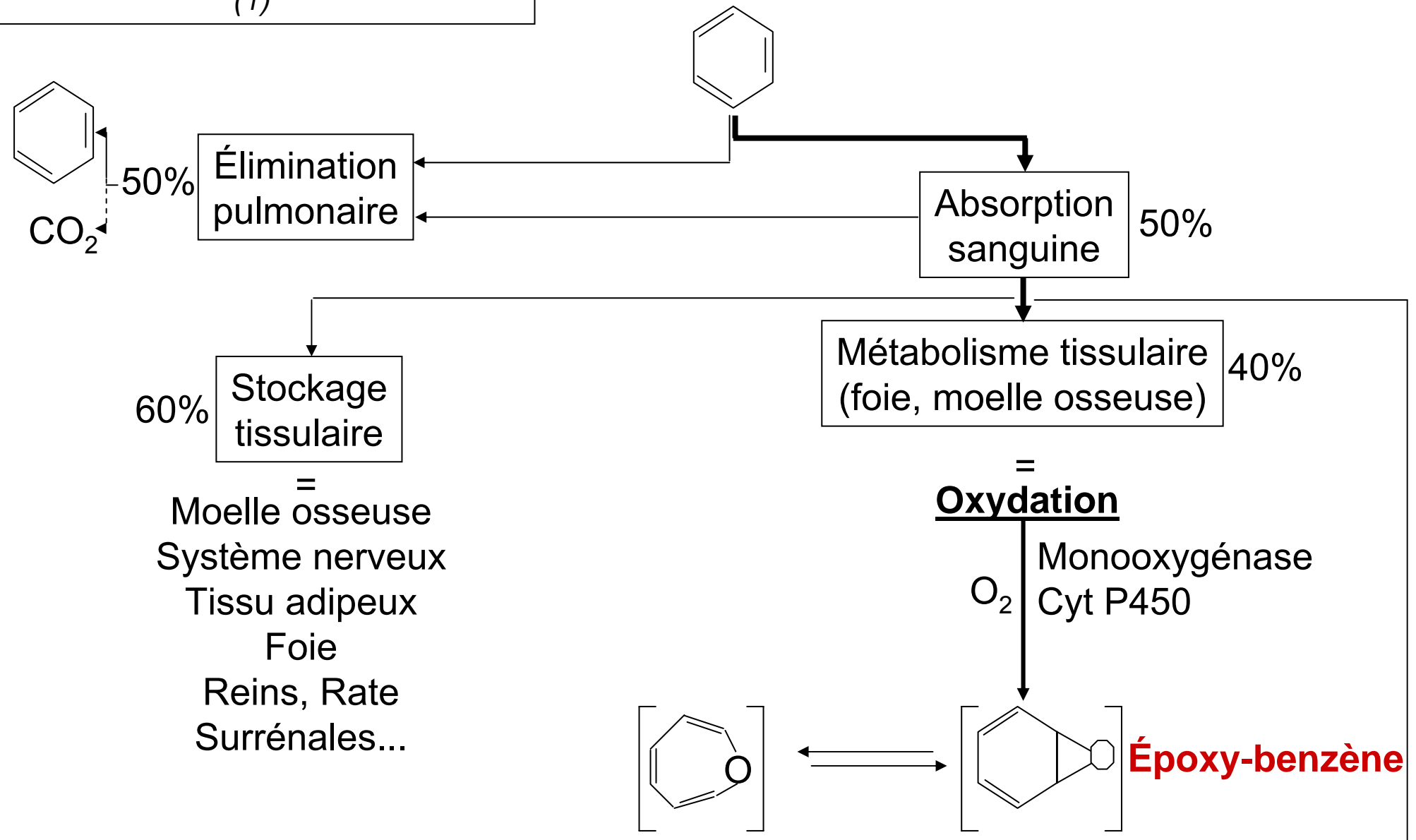
LEUCEMIES

Benzène

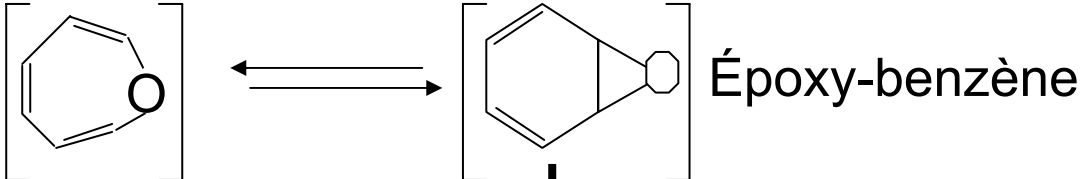
Dernières données

- Le **stockage médullaire** (lipophilie) est très variable : aspect **aléatoire**
- Les **myéloperoxydases** peuvent induire la **production de diphénols** donc au sein même de la moelle osseuse
- Les **neutrophiles médullaires** peuvent générer des **espèces radicalaires (ERO, ERN)** durant l'oxydation du benzène
- Nombreuses **lésions du matériel génétique des précurseurs** des éléments figurés

Métabolisme du benzène chez l'homme
(1)



Métabolisme du benzène
chez l'homme
(2)



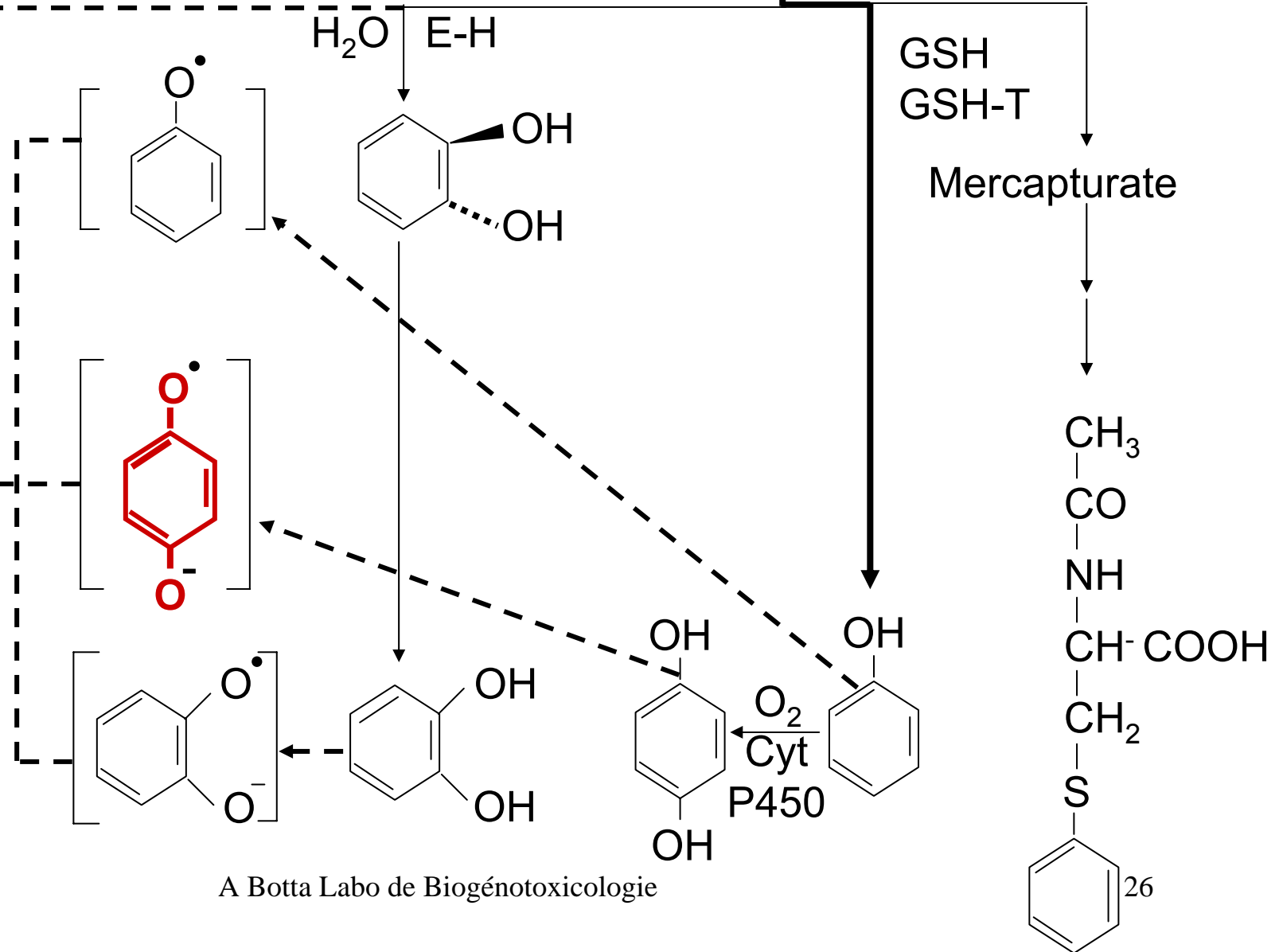
Attaque des
macromolécules
cellulaires

- SH des protéines
- NH₂ des acides nucléiques

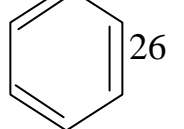
=

Hypoplasies
Leucémies

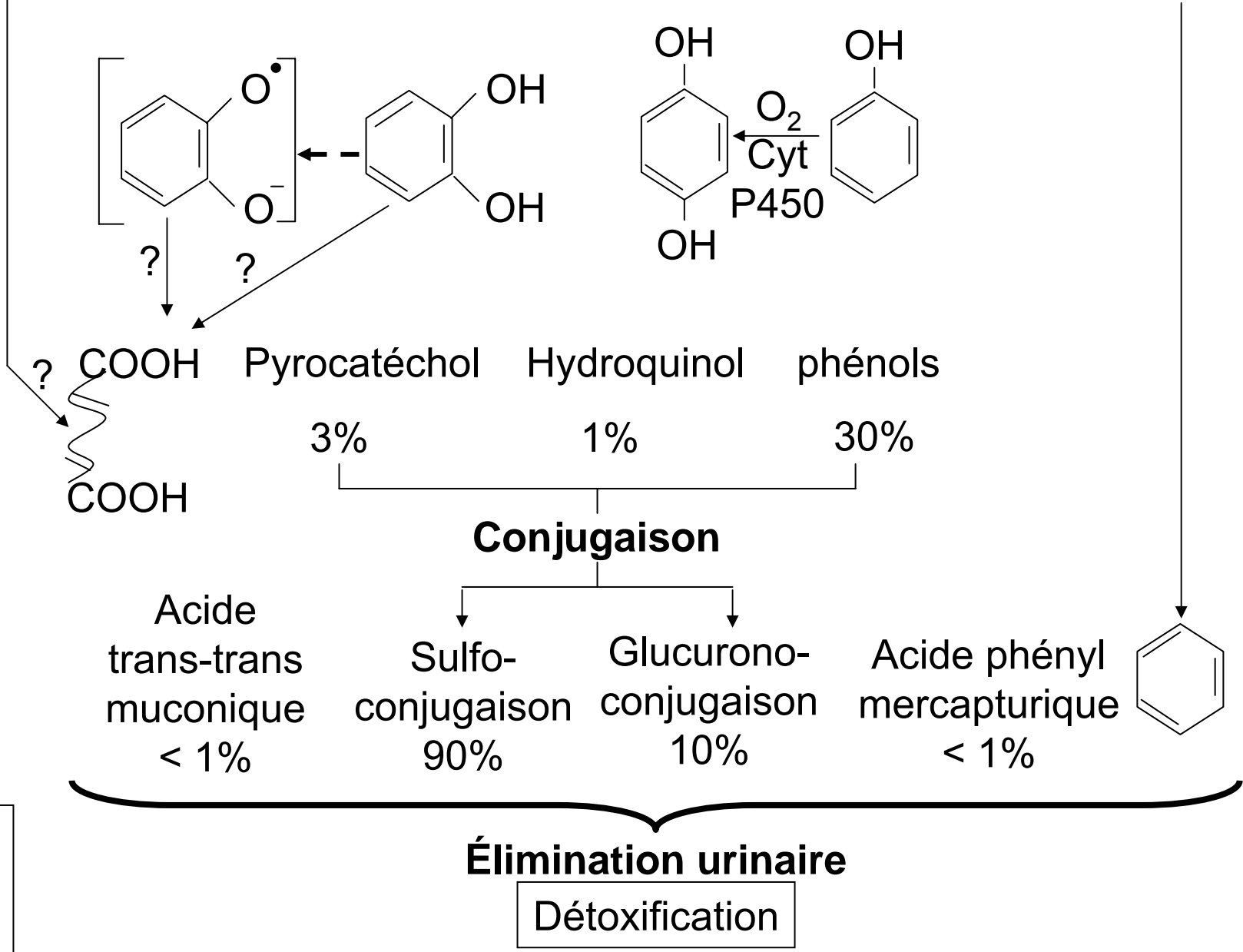
Intoxication



A Botta Labo de Biogénotoxicologie



Métabolisme du benzène
chez l'homme
(3)



Cyt P450
 Cytochrome P450
 E.H. : Époxyde-hydrase
 GSH : glutathion
 GSH-T : glutathion
 S-transférase
 --- : Voies d'activation

LEUCEMIES

Les hypothèses

- **Formaldéhyde, glutaraldéhyde**
- Pesticides (**insecticides OC et OP**)
- Vigilance renforcée pour les **éthers de glycol** (acétate de méthyl et d'éthylglycol) : hypoplasiants médullaires en expérimentation, potentialités mutagènes discutées

- **Champs électriques et magnétiques** : excès de risque faible mais significatif pour toutes leucémies (surtout LAM)
Manque d'études expérimentales (pas d'appels d'offre ciblés)

SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

- **Évoluent souvent en LAM**
- **Mis en cause** (hypothèses plausibles):
 - **Benzène**
 - **Solvants halogénés**
 - **Oxyde d'éthylène**
 - **Polyexpositions aux pesticides**

MALADIE DE HODGKIN

Hypothèses

- **Formaldéhyde**
- **Chlorophénols (traitement des bois)**
- **Créosote**
- **Pesticides (surtout herbicides 2,4-D et 2,4,5-T dérivés de l'acide phénoxyacétique)**

LYMPHOMES NON HODGKINIENS

Mis en cause (hypothèses étayées par l'épidémiologie):

- Insecticides OC et OP
- Herbicides dérivés de la triazine
de l'acide phénoxyacétique (2,4-D et 2,4,5-T)
- Solvants : fréons
acétone, méthyléthylcétone
tétrachlorure de carbone
trichloro-1,1,2 – éthane (ou *id* 1,2,2)
toluène

trichloréthylène à l'étude

MYELOMES

Facteurs génétiques prépondérants

Hypothèses ressortant des études épidémiologiques :

Insecticides OC

Solvants chlorés

TCDD (tétrachlorodibenzodioxine « dioxine de Seveso »)

CONCLUSION



Peu de certitudes beaucoup d'hypothèses

- Manque d'études expérimentales
- Quête irréaliste de la causalité On devra se contenter de présomptions
- Beaucoup d'espoir suscité par la Réglementation Européenne REACH et par les Plans Nationaux et Européens de lutte contre les cancers liés à l'environnement

-Beaucoup de travail en perspective



- Beaucoup de postes pour les jeunes chercheurs ?

