

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2025

N° : 38

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

Diplôme d'État
Mention D.E.S. de Médecine et Santé au Travail

PAR

BOULAY Juliette

Née le 24 mars 1989 à Saint-Dié des VOSGES (88)

LES FACTEURS DE RISQUE PROFESSIONNELS DU MYÉLOME MULTIPLE :
UNE SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE

Président de thèse : Madame le Professeur Maria GONZALEZ

Directeur de thèse : Madame le Docteur Stéphanie KLEINLOGEL

LISTE DES ENSEIGNANTS



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition JANVIER 2025
Année universitaire 2024-2025

- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Première Vice Doyenne de la Faculté**
- **Doyens honoraires : (1994-2001)**
(2001-2011)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel
M. SIBILIA Jean
Mme CHARLOUX Anne
M. GERLINGER Pierre
M. LUCES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. HENNI Samir

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique
DOLLFUS Hélène Génétique clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADEO Pietro	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPô CS	• Pôle HépatO-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CARAPITO Raphaël	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Laboratoire d'Immunologie Biologique / NHC	47.03 Immunologie
CASTELAIN Vincent	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CEBULA Hélène	NRPô NCS	• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CHAKFE Nabil	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de SEZE Jérôme	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme DISSAUX Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital de Haute-pierre	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfnieu	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
FOUCHER Jack	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme GALLI Elena	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
GALLIX Benoit	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme GONZALEZ Maria	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MENARD Didier	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé/ Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPô NCS	• Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Hautepierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
RICCI Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie; Hépatologie; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
TACQUARD Charles-Ambroise	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
Mme TALON Isabelle	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VELTEN Michel	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VIDAILHET Pierre	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ZALOSZYC Ariane	NRPô NCS	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Cspi : Chef de service par intérim - Csp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
COUTELLE Romain	NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie; Addictologie
HABERSETZER François	Adjoint	• Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS ^o	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE Thibault		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
BECKER Guillaume		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENOTMANE Ilies		• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BIGAUT Kévin		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOICHARD Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILJSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS ^o	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LE BORGNE Pierrick		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service des Urgences Médico-Chirurgicales Adultes / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEVY Michaël		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation Pédiatrique Spécialisée et de Surveillance Continu / HP	54.01 Pédiatrie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MERDJI Hamid		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Médecine Intensive et Réanimation / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PFAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLING Julie		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
SAVIANO Antonio		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie /HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TODESCHI Julien		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---	-----	---

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme DEGIORGIS Laëticia	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
M. DILLENSEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pre Ass. DUMAS Claire
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne
Pr Ass. GUILLOU Philippe
Pr Ass. HILD Philippe
Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé
Dr GIACOMINI Antoine
Dr HERZOG Florent
Dr HOLLANDER David
Dr MERLE
Dre SANSELME Anne-Elisabeth

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr BAYLE Eric	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service des Urgences Médico-Chirurgicales Adultes / HP
Dr BOHBOT Alain	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / HP
Dr BRINKERT David	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP
Mme la Dre DARIUS Sophie	- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dre GUILBERT Anne-Sophie	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
Dr URSENBACH Axel	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Trait d'Union / NHC
Dr WAECHTER Cédric	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 - MULLER André (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 - GRUCKER Daniel (Physique biologique)
 - HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - MOULIN Bruno (Néphrologie)
 - PINGET Michel (Endocrinologie)
 - ROGUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire)
 - ROUL Gérard (Cardiologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr DETAPPE Alexandre	47-02
Pre LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	46-05
Pr LECOCQ Jéhan	49-05
Pr MASTELLI Antoine	49-03
Pr MATSUSHITA Kensuke	51-02
Pr REIS Jacques	49-01
Pre RONGIERES Catherine	54-03
Pre SEELIGER Barbara	52-02

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BECMEUR François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARK Manuel (Génomique fonctionnelle et cancer-IGBMC) / 01.07.23
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MAZZUCOTELLI Jean-Philippe (Chirurgie cardio-vasculaire) / 20.09.24
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
BRUANT-RODIER Catherine (Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale) / 01.07.24	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CHELLY Jameledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PINGET Michel (Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie) / 01.09.18
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUCCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHNEIDER Francis (Réanimation médicale) / 01.09.24
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VEILLON Francis (Imagerie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23
KREMER Michel / 01.05.98	VETTER Denis (Méd. interne, Diabète et mal. métabolique) / 01.01.23
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FA.C. : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Haute-pierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

ICANS - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui m'ont accompagnée et soutenue tout au long de ce parcours universitaire et qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

AUX MEMBRES DU JURY

À Madame le Professeur Maria GONZALEZ,

**Président du jury, Chef de service de Pathologie Professionnelle et de Médecine du Travail
au CHU de STRASBOURG et Coordonnateur local de Médecine et Santé au Travail**

Je vous exprime ma reconnaissance la plus sincère pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse. Je tiens à vous adresser mes plus profonds remerciements pour la qualité de votre enseignement et de votre encadrement, ainsi que pour le soutien précieux que vous m'avez apporté tout au long de ces années. Je vous suis éternellement reconnaissante de m'avoir donnée l'opportunité de rejoindre votre si belle spécialité et de votre accueil. Grâce à vous, vous le savez, j'ai enfin trouvé ma voie et c'est inestimable. Nous, les internes en Médecine et Santé au Travail, avons une chance exceptionnelle de vous avoir comme coordonnateur et enseignante. Merci du fond du cœur pour votre pédagogie, votre investissement, votre disponibilité, votre écoute, vos conseils, votre aide, votre gentillesse et votre bienveillance.

À Madame le Docteur Stéphanie KLEINLOGEL,

Directeur de thèse et Praticien Hospitalier au service de Pathologie Professionnelle et de Médecine du Travail du CHU de STRASBOURG

Je te suis éternellement reconnaissante d'avoir accepté de diriger ce travail de Thèse et de m'avoir accompagnée de manière aussi régulière dans l'élaboration de ce travail. Je te remercie pour ta disponibilité, ton investissement sans faille, tes précieux conseils, ta pédagogie, ton soutien et tes encouragements, déjà présents lors de mes premiers pas au service de Pathologie Professionnelle. Sans ton accompagnement, je n'y serai jamais arrivée. Je te dois beaucoup et je te remercie du fond du cœur.

À Monsieur le Professeur Georges KALTENBACH,

Juge, Chef de Service de Gériatrie Aiguë au CHU de STRASBOURG et Coordonnateur local de Gériatrie

Je vous exprime toute ma gratitude pour l'honneur que vous me faites de juger mon travail. Je tiens à vous exprimer mes remerciements les plus sincères pour votre encadrement, votre disponibilité, votre écoute et vos précieux conseils lorsque j'étais interne en gériatrie ainsi que pour votre soutien bienveillant dans ma réorientation. Tout comme pour le Professeur GONZALEZ, grâce à vous, j'ai eu l'opportunité de trouver ma voie et c'est inestimable. Votre présence en ce moment unique dans une vie est d'autant plus symbolique pour moi. Je vous en suis éternellement reconnaissante.

À Madame le Docteur Élise TOUSSAINT,

Juge et Hématologue à l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS)

Je te remercie du fond du cœur pour l'honneur que tu me fais de juger mon travail. Je tiens à t'exprimer ma profonde reconnaissance pour ton encadrement, ta pédagogie, ta gentillesse et ta douceur lorsque j'étais externe au service d'onco-hématologie au CHU de Hautepierre. Nos retrouvailles à la faculté de médecine en 2021 m'ont à la fois redonnée confiance en l'avenir et ont fortement contribué au choix de mon sujet de thèse. Mille mercis à toi.

À MES MAÎTRES DE STAGE

Au Docteur Marie-Caroline DALMAS, je t'adresse mes sincères remerciements pour ton encadrement, ta pédagogie, ta gentillesse, ton incroyable douceur, et tes paroles positives et bienveillantes lors de mon premier semestre d'internat, ainsi que pour ta disponibilité et ton aide lors de mes premières gardes d'étage. Ça a été un véritable plaisir de travailler avec toi, tout en confiance et avec réassurance. Je suis vraiment heureuse que l'on garde contact après toutes ces années.

Au Docteur Marie-Caroline TAQUET, je te remercie pour ton encadrement, ta pédagogie, ta gentillesse et ton énergie débordante lors de mon premier semestre d'internat, ainsi que pour ces quelques moments de confiance lorsque le temps le permettait.

Au Docteur Negar SEDGHI, à la fois maître de stage et médecin du travail, tu m'as guidée pour en arriver là où j'en suis. Je te remercie du fond du cœur pour ton expertise, ton encadrement et tout ce que tu as fait pour moi.

Au Docteur Marc-André GOLTZENE, nous étions dans la même promotion à mon arrivée à Strasbourg, et je t'ai véritablement rencontré comme chef de clinique au service de Pathologie Professionnelle. Je te remercie pour ton encadrement et ta pédagogie, ainsi que pour ces bons moments passés au cours de ce semestre et en JDV.

Au Docteur Judith SCHAFFHAUSER, je te remercie pour ton encadrement, ton investissement, ta pédagogie, ta disponibilité et ta gentillesse. Ce premier stage en service de santé au travail interentreprises auprès de toi m'a énormément apporté et m'a rapidement fait évoluer. Je te remercie pour ta confiance et ces bons moments partagés tout au long du semestre. Je suis très heureuse que l'on garde contact encore aujourd'hui.

Au Professeur Anne CHARLOUX, au Docteur Christina PISTEA et au Docteur Irina ENACHE, je vous remercie pour votre enseignement, votre pédagogie et votre gentillesse tout au long de ce semestre aux EFR.

Au Professeur Éric SALVAT, au Docteur Lauriane JOGANAH et au Docteur Mirela MURESAN, je vous remercie pour votre enseignement, votre pédagogie et votre gentillesse tout au long de ce semestre au CETD. J'ai appris énormément de choses et ça a été un véritable plaisir de faire partie de votre équipe durant 6 mois.

Au Docteur Françoise TANKWA, je te remercie du fond du cœur pour ce semestre incroyable passé à tes côtés : que d'aventures et d'expériences ! Merci pour ton encadrement, ta pédagogie, ta patience, ton enthousiasme, ta générosité, les fous rires et ces moments de partage et de convivialité. Je suis vraiment heureuse que l'on garde contact au-delà de mon stage.

Au Docteur Stéphanie SCARFONE et au Docteur Horace SCARLAT, je vous remercie pour votre gentillesse, votre écoute et d'avoir fait tout ce que vous pouviez pour m'encadrer dans ces conditions singulières, ainsi que pour votre compréhension concernant mon départ.

Au Docteur Alessandro MEDDE, je t'ai rencontré en tant qu'interne et aujourd'hui tu es mon chef de clinique. J'ai énormément de chance de t'avoir comme encadrant et je te remercie pour tout le temps et l'investissement que tu me consacres, toujours à l'écoute et avec le sourire. Tu es vraiment une belle personne dévouée pour les autres. Merci pour ces moments inoubliables en JDV. Sache que les internes actuels et ceux à venir ont et auront beaucoup de chance de t'avoir. Prends soin de toi.

AUX MEMBRES DES DIFFERENTES EQUIPES RENCONTREES EN STAGE

J'adresse mes sincères remerciements notamment à **Roseline, Florine, Krikri, Gisèle, Annick et Tiphaine** rencontrées au service de Médecine interne à Hautepierre ; à **Sandra, Sabine, Claire, Nathalie, Brigitte, Amandine et Anne** rencontrées au service de Pathologie Professionnelle ; à **Maria, Kathia, Morgane, Sylvie S., Sylvie Z., Thibault** et au **Docteur Éric LOUIS** rencontrés à l'ACST ; à **Maud, Mélissa, Jessica et Margaux** rencontrées au CETD à Hautepierre ; à **Tamara, Brigitte, Véronique, Claudine, Sylvie, Esther, Anne G., Anne K., Céline, Audrey, Christelle et Jonathan** rencontrés aux EFR ; à **Delphine, Céline, Salomé, Fabienne, Nathalie, Dominique (alias Dômes), Éric, Pascal** et au **Docteur Philippe VALLI** rencontrés chez ÉS ; à **Nathalie et Laure** rencontrées à l'UGECAM ainsi qu'à **Christine, Belgin, Géraldine, Morgan, Christelle, Léa et Vincent** rencontrés à la MTPH.

À MES CO-INTERNES ET AUX COLLABORATEURS MEDECINS

Au Docteur Guillaume NARS, on en a vécu des soirées courriers tardives en médecine interne!

Je te remercie pour ta gentillesse, ta douceur et ta maturité. Ça a été un véritable plaisir de travailler avec toi et de se soutenir mutuellement.

Au Docteur Valentin DALLA-POZZA, (alias mon Valentino), mon très cher co-interne de gériatrie, merci pour ta gentillesse, ton éternel sourire et ton énergie quotidiennement positive ! Tu es un véritable rayon de soleil comme on en rencontre rarement dans une vie !
Merci d'avoir veillé sur moi et pour tous ces bons moments partagés ! C'est toujours un plaisir de te revoir !

À mes autres co-internes de gériatrie, notamment **Linda HADDI** à l'énergie débordante et source de fous rires, et à **Anezka SYROVATKOVA** pour sa gentillesse et nos prises de nouvelles régulières.

À Amélie, Claire, Corentine et Camille, mes co-internes du CEDT avec qui j'ai passé de merveilleux moments. Merci à "**Minus et Cortex**" pour votre énergie punchy et votre originalité, et merci à **Corentine** et **Camille** pour votre gentillesse et votre douceur.

À mes très chers co-internes de médecine et santé au travail, quelle belle équipe, je vous adore :

À Florence DOLLY et à **Charlotte MULLER**, nos très chères déléguées des internes, qui durant leurs années de mandat ont toujours été disponibles pour nous. Merci pour vos précieux conseils à chaque fois que je vous ai sollicitées. Vous êtes deux jeunes femmes juste extraordinaires. **Florence** toujours souriante, curieuse et portée vers son prochain, merci à toi

pour ces multiples fous rires en JDV. **Charlotte** tout aussi souriante, notre enquêtrice nationale, passionnée par ses activités extra-professionnelles et notre éternelle amie des chats.

À Guillaume SCHMITT (alias GuiguiHan ou Papy), tu es un homme et un Docteur bourré de qualités et dont la présence fait beaucoup de bien aux équipes par ton investissement, ta réassurance, ta souplesse de caractère et ton humour. Mes mots ne sont pas assez forts pour exprimer mon éternelle reconnaissance pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes précieux conseils, notamment concernant la réalisation de ce travail. Je te dois beaucoup et je te remercie mille fois !

À la brochette de Lisa : Lisa WEICHINGER, Lisa LENIG et Lisa LENTZ, toutes différentes mais complémentaires ! Quel bonheur de vous avoir rencontrées ! Merci à vous, **Lisa W. et Lisa Lenig**, pour votre accueil chaleureux lors de mes premières JDV à Reims, ainsi que pour tous ces bons moments qui ont suivi, votre écoute et vos précieux conseils ! Merci à toi **Lisa W.**, tu es particulièrement unique dans le bon sens du terme, à la fois forte et sensible, et tu as un véritable don pour trouver les mots justes dans les situations difficiles. Merci à toi, **Lisa Lenig** notre DJ à la voix de star ! Et merci à toi, **Lisa Lentz**, notre Marie Poppins nationale, pour ta gentillesse hors norme, ton incroyable douceur, ton empathie, ton sourire, ta force et tes bons plans santé et beauté !

À Clémentine RAGONDET (alias Cleum' ou Clémenthug), notre actuelle déléguée des internes, tu es sur tous les fronts et qu'est-ce que je t'admire pour cela ! Je te remercie pour ta gentillesse, ton écoute, ta douceur, ton soutien et tes bons conseils ! Merci pour ces moments musicaux aux JDV, et toi aussi tu as une voix de star !

À Charlotte BLANCO et à Inès FONSECA (alias mes poussins ou TIC et TAC), je vous adore !

Charlotte merci pour ton optimisme, ton énergie débordante et tes punchlines à tomber par terre! **Inès** merci du fond du cœur pour ta gentillesse, ton sourire, ton soutien, ton écoute et nos moments confidences !

Je remercie également pour leur gentillesse et tous les bons moments passés ensemble, **Mélodie BERTHOMIEUX** qui me fait beaucoup rire, **Paola JENNINGS** admirable par la qualité de son travail et sa douceur, **Christian DUMITRU** dont j'apprécie énormément la façon de penser, **Joachim COCHET** dont la patience et le calme sont exemplaires, **Gauthier CASPARY** avec qui je partage les mêmes origines déodatiennes, **Ahmed TELLABI** notre vadrouilleur international, **Florentin CRAND** et son talent de dessinateur, et **Léa, Charles et Vincent** nos plus jeunes recrues.

À ma très chère Docteur Véronique HANSMANN (alias Hello Kitty), je te remercie du fond du cœur pour ton accueil à la MTPH, ton soutien, ta gentillesse incroyable et ta douceur ! Tu es bourrée de qualités et une merveilleuse personne ! Quelle chance j'ai de t'avoir rencontrée ! Je t'adore et je te souhaite le meilleur !

À MA FAMILLE

À mes parents, Denis et Angéla BOULAY

Papa et Maman, je vous dois tout ! Jamais je ne serai arrivée jusque-là sans vous ! Je vous remercie du fond du cœur pour votre amour inconditionnel, vos encouragements, votre soutien moral et, il faut bien l'avouer, votre soutien financier. Merci d'avoir toujours été là pour moi et d'avoir pris soin de moi malgré ce long chemin escarpé. Merci Maman pour ton écoute et ta patience au cours de ces nombreux appels téléphoniques ainsi que pour les bons légumes et soupes cuisinés avec amour qui m'ont réchauffé le cœur durant cette période. Merci Papa pour avoir tenté de me faire relâcher la pression en me disant que tout n'a pas besoin d'être parfait. Vous avez toujours fait passer vos enfants avant tout le reste. Vous êtes les meilleurs parents qu'un enfant puisse espérer avoir. Merci pour toutes les précieuses valeurs que vous nous avez inculquées. J'espère pouvoir être aussi présente pour vous que vous l'avez été pour moi et mes sœurs, et pouvoir reproduire le même schéma de parentalité un jour si l'avenir nous est favorable. Je vous aime plus que tout au monde et je vous embrasse fort !

À mes grandes sœurs, Olivia et Raphaëlle BOULAY

Toutes les deux différentes, merci de me supporter depuis ma venue au monde ! On en aura vécu des choses et ce n'est pas fini ! Merci pour vos encouragements, vos conseils et votre écoute tout au long de ce cursus ! Je vais enfin pouvoir venir vous voir plus souvent et passer du temps avec mes neveu et nièces chéris ! Je vous aime et je vous embrasse fort !

À Claudie GOTTI, ma Marraine

Je te remercie du fond du cœur pour ton amour, ta gentillesse et tes encouragements depuis ma naissance ! Femme dynamique au grand cœur et au caractère bien trempé, j'admire ta force, ta sensibilité, ton honnêteté et tes talents artistiques ! Je t'aime et je t'embrasse fort !

À l'Homme de ma vie, Romain MERVELAY

Mon Amour, les mots me manquent pour t'exprimer à quel point sans toi je n'y serais jamais arrivée ! Merci pour ton amour, pour ton soutien plus que sans faille, ta patience, tes encouragements au quotidien, ta présence, ton écoute et tes mots de réconfort notamment dans les moments de craquage émotionnel ! Merci de me supporter et de prendre la relève sur tous les fronts à la maison. Tu es mon pilier de vie. Je remercie le ciel de nous avoir réunis et du chemin parcouru jusqu'à aujourd'hui. Je nous souhaite le meilleur à venir et j'espère pouvoir te rendre la pareille au centuple à l'avenir. Je t'aime du plus profond de mon cœur et je t'embrasse fort !

À mes beaux-parents, Philippe et Corinne MERVELAY

Quelle chance j'ai d'avoir des beaux parents aussi gentils, à l'écoute, compréhensifs, dans le soutien et encourageants ! Je vous remercie du fond du cœur de m'accueillir à bras ouvert à chaque fois et de prendre autant soin de moi, de nous. Merci Corinne pour tes bons petits plats, qui, comme ceux de Maman, m'ont réchauffé le cœur durant cette période. J'espère pouvoir vous rendre la pareille à l'avenir. Je vous adore et je vous embrasse fort !

À mon chat, Jelly, merci de m'avoir accompagnée durant 11 ans dans ce périple, d'avoir régulièrement eu besoin de te coucher sur mes livres et documents en cours d'utilisation ou entre mon ordinateur et moi. Merci d'être toujours restée physiquement proche pendant mes heures de travail à la maison, pour tes câlins et tes ronronnements apaisants. Je t'aime ma Titi d'Amour.

À MES AMIS

À Anastasia et Hélène, il y aurait tellement de choses à dire ! Des années d'amitié (33 ans Anast'!), de soutien, d'écoute, de moments inoubliables, de fous rires, de séquences émotions et d'aventures ! Il est des amitiés où tout est simple et fluide et c'est le cas pour nous ! Sachez que je suis extrêmement reconnaissante et chanceuse de vous avoir dans ma vie ! Je vous remercie pour tout ce que vous êtes et faites ainsi que pour chaque moment passé ensemble, qui d'ailleurs passent à la vitesse de l'éclair ! J'ai hâte de vous retrouver et je vous souhaite le meilleur à venir ! Je vous aime et je vous embrasse fort !

À Cyrielle (alias ma Céréale), 16 ans d'amitié qui ont vu le jour sur les bancs de la faculté de médecine de Nancy en PCEM1. Tu m'aidais avec la SHS et moi avec la biologie cellulaire. Une chouette complémentarité ! Bien que nos chemins se soient géographiquement éloignés, nous sommes toujours retrouvées comme si rien n'avait changé, et soutenues mutuellement dans les différentes épreuves auxquelles la vie nous a confrontées. Je suis extrêmement reconnaissante de t'avoir dans ma vie et je te remercie du fond du cœur pour ton écoute, ton soutien, tes encouragements et tes précieux conseils passés et actuels, toujours aussi perspicaces. Je t'aime et je t'embrasse fort !

À Debbie (alias mon Pancake), ma première grande amitié à mon arrivée sur Strasbourg ! Quels bons moments de légèreté et de bonheur nous avons vécu ensemble et cela, grâce à toi ! Je te remercie du fond du cœur pour ta gentillesse, ta capacité d'écoute incroyable, ta patience, ta douceur dans tes conseils, ton grand cœur et ta générosité ! Ma dijonnaise préférée, lorsque nous nous retrouvons, c'est comme si le temps s'était arrêté ! Tu me manques et j'ai hâte de te retrouver ! Je t'embrasse !

À Aline (alias ma Line-Line), je suis tellement reconnaissante de t'avoir rencontrée et de te compter parmi mes plus proches ! Tu es une femme merveilleuse, gentille, à l'écoute, (trop) généreuse, toujours souriante, au rire communicatif et qui a du répondant ! Avec toi, on ne s'ennuie jamais ! Je te remercie pour ton soutien et tes mots qui m'ont souvent réchauffé le cœur en cette période et tu as un don pour cela ! J'ai hâte de te retrouver ! Je t'aime et je t'embrasse fort !

À Bruno et Cindy, quelle chance j'ai de vous avoir dans ma vie ! Je vous remercie du fond du cœur pour votre gentillesse, votre bonne humeur, votre écoute, votre grand cœur et ces très bons moments et repas passés ensemble ! J'ai hâte de vous retrouver ! Prenez soin de vous, je vous embrasse !

Au reste de la Jaeger Family :

À Noémie, (alias Nono), quelle joie de t'avoir rencontrée, toi et ton talent pour le théâtre à cette époque-là ! Aujourd'hui, femme accomplie dans un métier à grandes responsabilités, je te remercie pour tous les bons moments passés à tes côtés !

À Thomas, merci pour ta gentillesse et ces chouettes moments passés ensemble !

À Aurélien (alias Huff), notre gaffeur national au talent de dessinateur, merci d'être qui tu es, de nous faire tellement rire, pour ta gentillesse et ton écoute ! J'ai hâte de te revoir !

À Florine (alias ma Floflo), quelle jeune femme énergique tu es, qui ne tient pas en place et qui fait un milliard de choses, tu es admirable ! Je te remercie du fond du cœur pour ta gentillesse, pour ta grande capacité d'écoute, ton soutien et ces bons moments passés en ta compagnie ! Tu me manques et j'ai hâte de te revoir ! Je t'aime et je t'embrasse bien fort !

À mes grands amis de la salsa :

À ma Sophie (alias mon TIC), une jeune femme d'une force et d'une indépendance incroyables mais au grand cœur tendre, je te remercie pour ces moments papotage/co-voiturage, ces soirées salsa et ces cours de salsa (+/- con estilo), de reggaeton, et de dancehall voire de yoga où l'on a su rire de la galère éprouvée à maîtriser les mouvements de notre corps ! Merci pour ta gentillesse, ton écoute, ces moments de confiance, tes jeux de mots humoristiques et ton soutien ! Je t'embrasse bien fort !

À Tiphanie, amie de la danse et ostéopathe, dotée d'une douceur rare en ce monde, je te remercie du fond du cœur de m'avoir libérée de ces douleurs physiques survenues lors de la fameuse dernière ligne droite !

À Doranne, je te remercie pour ton amitié, ta gentillesse, ta douceur, tes messages de sagesse et de soutien !

À Aurélien (alias M'sieur Moustache), mon binôme de salsa aux talents culinaires, je te remercie pour ton optimisme indéfectible, ta gentillesse, ton écoute, ton soutien et ton grand cœur ! J'ai hâte que l'on reprenne du service sur la piste de danse !

SOMMAIRE

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	2
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	13
REMERCIEMENTS	14
SOMMAIRE	28
LISTE DES ABREVIATIONS.....	30
LISTE DES FIGURES.....	34
LISTE DES TABLEAUX.....	36
DEVELOPPEMENT	37
I. INTRODUCTION	37
II. GENERALITES HEMATOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES	39
A. Les éléments figurés du sang chez l'adulte	39
B. L'hématopoïèse chez l'adulte	40
C. Activation des lymphocytes B et différenciation en plasmocytes.....	57
III. LE MYELOME MULTIPLE.....	60
A. Définition du myélome multiple et classification de l'OMS	60
B. Histoire du myélome multiple	61
C. Physiopathologie du myélome multiple.....	70
1. Aspects cytogénétiques, protéiques et microenvironnementaux	70
2. Aspects clinico-biologiques.....	72
D. Diagnostic, pronostic et prise en charge du myélome multiple, de ses états pré-néoplasiques, du plasmocytome et de la leucémie à plasmocytes.....	74
1. La gammopathie monoclonale de signification indéterminée	74
2. Le myélome multiple asymptomatique, indolent ou latent	77
3. Le myélome multiple symptomatique	80
4. Le plasmocytome solitaire	89
5. La leucémie à plasmocytes	91
E. Epidémiologie du myélome multiple	92
1. Incidence.....	92
2. Prévalence	97
3. Mortalité.....	97
4. Répartition selon l'âge et le sexe.....	99
5. Survie.....	99

F.	Les facteurs de risque extraprofessionnels de myélome multiple.....	101
1.	Ethnie africaine ou afro-américaine.....	101
2.	Antécédents familiaux au premier degré.....	101
3.	Augmentation de l'indice de masse corporelle.....	102
4.	Autres facteurs extraprofessionnels présumés de myélome multiple.....	103
IV.	OBJECTIF.....	104
V.	METHODOLOGIE.....	104
A.	Méthodologie de la revue de la littérature.....	104
B.	Méthodologie de l'exploration de la littérature grise.....	107
C.	Méthodologie de la synthèse de la littérature.....	108
VI.	RESULTATS.....	109
VII.	DISCUSSION.....	146
A.	Le myélome multiple et les rayonnements ionisants.....	146
B.	Le myélome multiple et le benzène.....	154
C.	Le myélome multiple et le toluène.....	164
D.	Le myélome multiple et le xylène.....	169
E.	Le myélome multiple et le 1,3-butadiène.....	174
F.	Le myélome multiple et le styrène.....	178
G.	Le myélome multiple et les solvants chlorés.....	181
H.	Le myélome multiple et le 2-mercaptobenzothiazole.....	193
I.	Le myélome multiple et les polychlorobiphényles (PCB).....	196
J.	Le myélome multiple et le métier de pompier.....	200
K.	Le myélome multiple et le métier de coiffeur.....	203
L.	Le myélome multiple et les expositions professionnelles du secteur agricole.....	205
M.	Le myélome multiple et le pentachlorophénol (PCP).....	216
N.	Autres expositions professionnelles et risque de myélome multiple.....	220
1.	Oxyde d'éthylène.....	220
2.	Gaz d'échappement.....	221
3.	Autres professions.....	222
O.	Les points forts et les limites du présent travail.....	224
VIII.	CONCLUSION.....	226
	BIBLIOGRAPHIE.....	230

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps
Ag	: Antigène
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AGRICAN	: AGRiculture et CANcer
AHS	: <i>Agricultural Health Study</i>
ANSES	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARN	: Acide ribonucléique
ATCD	: Antécédent
BCR	: <i>B-cell receptors</i>
BFU-E	: <i>burst-forming units-erythroid</i>
BPM	: Bas poids moléculaire
BTX	: Benzène + Toluène + Xylène
CAR-T cells	: cellules T à récepteur d'antigène chimérique
CDR	: <i>complementarity determining region</i>
CEA	: Commissariat à l'Energie Atomique
CFU-Baso	: <i>colony-forming units-basophile</i>
CFU-E	: <i>colony-forming units-erythroid</i>
CFU-Eo	: <i>colony-forming units-eosinophile</i>
CFU-GEMM	: <i>colony-forming units-granulocyte-erythroid-monocyte-megakaryocyte</i>
CFU-G	: <i>colony-forming units-granulocyte</i>
CFU-GM	: <i>colony-forming units-granulocyte-monocyte</i>
CFU-L	: <i>colony-forming units-lymphoid</i>
CFU-M	: <i>colony-forming units-monocyte</i>
CFU-MK	: <i>colony-forming units-megakaryocyte</i>
CIM	: Classification Internationale des Maladies
CIRC	: Centre International de Recherche sur le Cancer
CLP	: <i>Classification, Labelling and Packaging</i>
CLP	: <i>Common lymphoid progenitor</i>

CMP	: <i>Common myeloid progenitor</i>
CMR	: Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique
Cogema	: Compagnie générale des matière nucléaires
CRAB	: <i>hyperCalcemia, Renal insufficiency, Anemia, and Bone lesions</i>
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
DCM	: Dichlorométhane
DDT	: Dichlorodiphényltrichloroéthane
EMN	: <i>European Myeloma Network</i>
EPI	: Equipement de protection individuelle
EPS	: Electrophorèse des protéines sériques
ERR	: Excès de risque relatif
Francim	: Réseau français des registres de cancers
GMSI	: Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
GRP	: <i>Glass Reinforced Plastic</i>
Gy	: Gray
HAP	: Hydrocarbure aromatique polycyclique
Hb	: Hémoglobine
HCL	: Hospices civils de Lyon
HR	: <i>Hazard Ratio</i>
HPM	: Haut poids moléculaire
IC	: Intervalle de confiance
Ig	: Immunoglobuline
INCa	: Institut National du Cancer
INRS	: Institut National de Recherche et de Sécurité
INSERM	: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InterLymph	: Consortium International d'épidémiologie du Lymphome
INWORKS	: <i>International workers study</i>
IMC	: Indice de masse corporelle
IMWG	: <i>International Myeloma Working Group</i>
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
ISS	: <i>International Staging System</i>

LB	: Lymphocyte B
LDH	: Lactate déshydrogénase
LAM	: Leucémie aiguë myéloïde
LNH	: Lymphome non hodgkinien
LT	: Lymphocyte T
MALT	: <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>
MAMP	: <i>microbe-associated molecular patterns</i>
Mayak PA	: <i>Mayak Production Association</i>
MBT	: 2-mercaptobenzothiazole
MEE	: Matrice emploi-exposition
MEP	: <i>megakaryocytic-erythroid progenitor</i>
MeV	: Micron électron Volt
MGUS	: <i>Monoclonal gammopathy of undetermined significant</i>
mGy	: milliGray
MM	: Myélome multiple
MO	: Moelle osseuse
MPP	: <i>Multipotent progenitor</i>
mRR	: Risque relatif méta-analytique
MSA	: Mutualité Sociale Agricole
mSv	: millisievert
NIOSH	: <i>National Institute for Occupational Safety and Health</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NRRW	: <i>National Registry for Radiation Workers</i>
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OR	: <i>Odds Ratio</i> (rapport des cotes)
PCB	: Polychlorobiphényles
PCE	: Perchloroéthylène (ou tétrachloroéthylène)
PCP	: Pentachlorophénol
PDR	: Produits de Dégradation du Radon
PNB	: Polynucléaire basophile
PNEo	: Polynucléaire éosinophile

PNN	: Polynucléaire neutrophile
POP	: Polluants Organiques Persistants
ppm	: partie par million
PRR	: <i>pattern recognition receptors</i>
R2-ISS	: <i>Second Revision of the International Staging System</i>
R-ISS	: <i>Revised International Staging System</i>
RADRUE	: <i>Radiation Dose Reconstruction for Ukrainian Cleanup Workers</i>
REACH	: <i>Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals</i>
RI	: Rayonnements ionisants
RR	: Risque relatif
SIC	: <i>Standard Industrial Classification</i>
SIR	: <i>Standardized Incidence Ratio</i>
SLiM	: Sixty, Light, Magnetic resonance imaging
SMHS	: <i>Shanghai Men's Health Study</i>
SMM	: <i>Smoldering myeloma multiple</i>
SMR	: <i>Standardized Mortality Ratio</i>
SOC	: <i>Standard Occupational Classification</i>
Sv	: Sievert
SWHS	: <i>Shanghai Women's Health Study</i>
TCA	: 1,1,1-trichloroéthane
TCE	: Trichloroéthylène
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par Émission de Positons
TSM	: Taux d'incidence Standardisé Monde
UK	: <i>United Kingdom</i>
USA	: <i>United States of America</i>
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLEP	: Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
WL	: <i>Working Level</i>
WLM	: <i>Working Level Months</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Eléments figurés du sang sur un frottis sanguin coloré (coloration de Leishman)	39
Figure 2 : Micrographie électronique à balayage de cellules sanguines matures	39
Figure 3 : Localisation de la moelle osseuse hématopoïétique chez l'adulte	40
Figure 4 : Localisation des organes lymphoïdes primaires/centraux et des organes lymphoïdes secondaires/périphériques.....	41
Figure 5 : Schéma d'une coupe osseuse	41
Figure 6 : Le tissu hématopoïétique	42
Figure 7 : Cascade hématopoïétique et activation des lymphocytes B.	44
Figure 8 : Les deux composantes du système immunitaire et leurs acteurs	47
Figure 9 : Représentation d'un BCR, immunorécepteur membranaire d'un lymphocyte B spécifique d'un antigène	49
Figure 10 : Schéma de la structure d'une immunoglobuline	50
Figure 11 : Reconstitution en 3 dimensions d'une immunoglobuline.....	50
Figure 12 : Représentation de la structure d'une immunoglobuline avec ses régions variables et hypervariables.....	50
Figure 13 : Organisation des familles de gènes codant pour les chaînes lourdes des immunoglobulines sur le chromosome 14.....	54
Figure 14 : Etapes du réarrangement des segments de gènes codant pour une chaîne lourde	55
Figure 15 : Organisation des familles de gènes codant pour les chaînes légères λ situées sur le chromosome 22 et pour les chaînes légères κ situées sur le chromosome 2	56
Figure 16 : Organisation générale des ganglions lymphatiques et de la rate	58
Figure 17 : Place du myélome multiple au sein de la Classification des hémopathies lymphoïdes malignes de l'OMS (2022)	60
Figure 18 : Illustration par le Dr. Samuel SOLLY de Sarah NEWBURRY	62
Figure 19 : Illustration par le Dr. Samuel SOLLY de la destruction osseuse du sternum de Sarah NEWBURRY.....	62
Figure 20 : Illustration histologique par John DALRYMPLE de la « substance rouge gélatiniforme » et de ses composants	66
Figure 21 : Biologie du myélome multiple	71
Figure 22 : Electrophorèse des protéines sériques (EPS).....	72
Figure 23 : Radiographie crânienne de face avec multiples lacunes ou géodes à l'emporte-pièce sans liseré condensant en rapport avec des lésions myélomateuses multiples	73
Figure 24 : Tomodensitométrie lombaire avec lyse étagée des corps vertébraux de L3, L4 et L5.....	73
Figure 25 : Classification de la stratification du risque de myélome multiple par la Mayo Clinic (mSMART)	84
Figure 26 : Approche la plus courante du traitement du myélome multiple symptomatique nouvellement diagnostiqué chez les patients éligibles à la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques	86
Figure 27 : Approche la plus courante du traitement du myélome multiple symptomatique nouvellement diagnostiqué chez les patients non éligibles à la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques autologues.....	87
Figure 28 : Options thérapeutiques proposées pour la prise en charge du myélome multiple en première rechute (A) et à partir de la deuxième rechute (B)	88

Figure 29 : Incidence du myélome multiple en valeur absolue par continent en 2022 (nombre de nouveaux cas, tous âges et sexes confondus).....	92
Figure 30 : Taux d'incidence standardisé selon l'âge, pour 100 000 habitants, tous sexes confondus, du myélome multiple par continent en 2022	92
Figure 31 : Incidence du myélome multiple en valeur absolue en Europe en 2022 (nombre de nouveaux cas, tous âges et sexes confondus)	94
Figure 32 : Taux d'incidence standardisé selon l'âge, pour 100 000 habitants, tous sexes confondus, du myélome multiple par continent en 2022	94
Figure 33 : Evolution de l'incidence combinée du myélome multiple et du plasmocytome, en valeur absolue, en France métropolitaine chez les hommes et chez les femmes de 1995 à 2015 et estimation de son évolution jusqu'en 2018.....	95
Figure 34 : Evolution du taux d'incidence standardisé monde (nombre de nouveaux cas pour 100 000 personnes-années standardisé selon l'âge en prenant comme référence la structure d'âge de la population mondiale) du myélome multiple et du plasmocytome en France métropolitaine chez l'homme et chez la femme de 1995 à 2018 et estimation de son évolution jusqu'en 2023	96
Figure 35 : Survie nette à 1 et 5 ans en fonction de l'âge au diagnostic d'un myélome multiple ou d'un plasmocytome avec intervalle de confiance à 95%, tous sexes confondus	100
Figure 36 : Tendances de la survie nette standardisée à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic d'un myélome multiple ou d'un plasmocytome avec intervalle de confiance à 95%	100
Figure 37 : Diagramme des flux de sélection et d'inclusion des publications.	106

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les cinq classes d'immunoglobulines	53
Tableau 2 : Diagnostic, facteurs pronostics et niveaux de risque de progression vers le myélome multiple des GMSI	76
Tableau 3 : Critères diagnostiques, facteurs pronostiques défavorables et prise en charge du myélome multiple indolent.....	79
Tableau 4 : Critères diagnostiques du myélome multiple symptomatique	81
Tableau 5 : Scores pronostiques du myélome multiple symptomatique	83
Tableau 6 : Critères diagnostiques du plasmocytome solitaire.....	90
Tableau 7 : Données épidémiologiques de 2022 du CIRC et de l'Observatoire mondial du cancer concernant tous les cancers, les différentes hémopathies malignes et le myélome multiple dans le monde, en Europe et France.	93
Tableau 8 : Données de 2022 du CIRC et de l'Observatoire mondial du cancer concernant la mortalité de tous les cancers, des différentes hémopathies malignes et du myélome multiple dans le monde, en Europe et France.	98
Tableau 9 : Données extraites des publications incluses dans la revue de la littérature.	110

DEVELOPPEMENT

I. Introduction

Le myélome multiple est une hémopathie lymphoïde de l'adulte, et particulièrement du sujet âgé, qui résulte de la prolifération anormale et multifocale au sein de la moelle osseuse hématopoïétique d'un clone de plasmocytes (1–12). Il représente la 3^{ème} hémopathie maligne la plus fréquente dans le monde, en Europe et en France, son étiologie reste inconnue et il demeure incurable (2,5,6,8,13).

Il est constaté une augmentation constante de son incidence, notamment en France, qui peut être imputée à l'amélioration des méthodes de dépistage et diagnostiques, aux conditions d'accès aux soins et à l'évolution de facteurs démographiques tels que l'accroissement et le vieillissement de la population (11,13). Néanmoins, ces éléments n'expliquent que partiellement cette augmentation constante de nouveaux cas (11). En effet, cette dernière est également liée à l'évolution des facteurs de risque de développer un myélome multiple (11).

L'objectif de cette thèse de Médecine et Santé au Travail, est alors d'effectuer une synthèse de la littérature visant à identifier les facteurs de risque professionnels susceptibles d'expliquer, au moins en partie, cette augmentation.

Après un rappel de certaines bases hématologiques et immunologiques, une mise à jour des connaissances sur le myélome multiple sera présentée (définition de la pathologie, éléments historiques notables, physiopathologie, définition des états pré-cancéreux et des autres formes cliniques, diagnostic, prise en charge thérapeutique, données épidémiologiques

et facteurs de risque extraprofessionnels identifiés ou suspectés). Il s'en suivra une revue de la littérature sur les facteurs de risque professionnels du myélome multiple, effectuée à partir d'une recherche bibliographique, qui, associée à l'exploration de la littérature grise sur ce même sujet, permettra d'aboutir à une synthèse des données publiées.

II. Généralités hématologiques et immunologiques

A. Les éléments figurés du sang chez l'adulte

Le sang circulant dans le système cardio-vasculaire est composé de cellules sanguines en suspension dans le plasma (14). Les cellules sanguines comprennent les érythrocytes (ou hématies), les thrombocytes (ou plaquettes) et les leucocytes (ou globules blancs) (15). Les leucocytes sont déclinés en granulocytes, avec les polynucléaires neutrophiles (PNN), les polynucléaires éosinophiles (PNEo) et les polynucléaires basophiles (PNB), en monocytes et en lymphocytes (14) (Figure 1 et Figure 2).

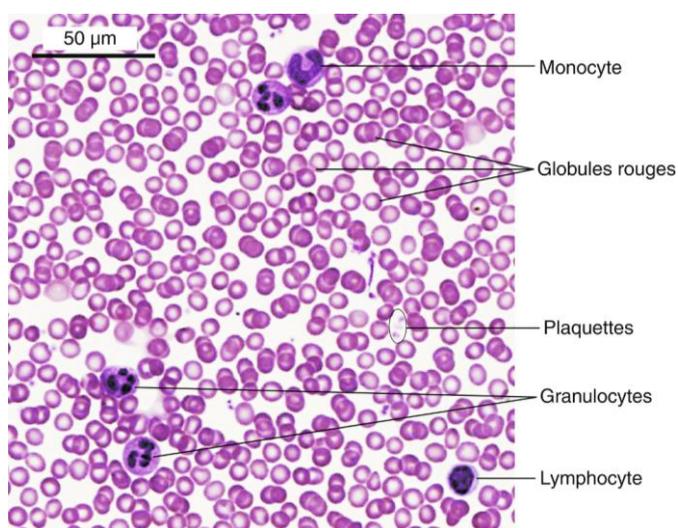


Figure 1 : Eléments figurés du sang sur un frottis sanguin coloré (coloration de Leishman).(15)

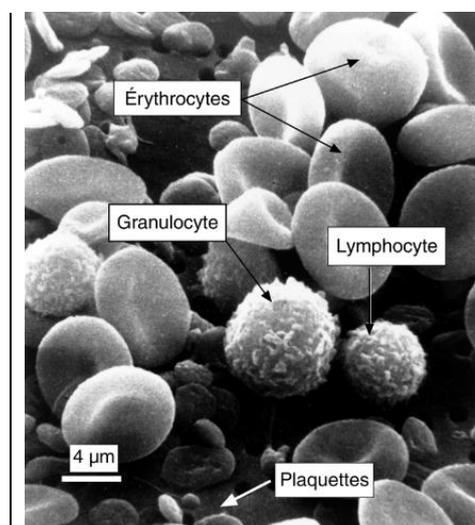


Figure 2 : Micrographie électronique à balayage de cellules sanguines matures.(15)

En conditions physiologiques, ces éléments figurés sont présents en nombre constant dans le sang (16). La durée de vie moyenne des érythrocytes est de 120 jours, celle des thrombocytes est comprise entre 7 et 10 jours et celle des leucocytes varie de quelques heures à quelques jours selon la classe à laquelle ils appartiennent (14,15).

B. L'hématopoïèse chez l'adulte

1. Définition de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse, définie comme l'« ensemble des processus qui concourent à la fabrication [...] continu[e] et régulé[e] des différentes cellules sanguines » (17), permet le renouvellement de ces dernières et assure une stabilité permanente de la numération sanguine (16).

2. Localisation de l'hématopoïèse : la moelle osseuse hématopoïétique

Dès la naissance, la moelle osseuse hématopoïétique, encore appelée « *moelle rouge* » (1), constitue le siège exclusif de l'hématopoïèse (14,18).

Chez l'adulte, elle est principalement localisée dans les os plats (crâne, sternum, côtes et bassin), les vertèbres et les épiphyses des os longs (16,19) (*Figure 3*).

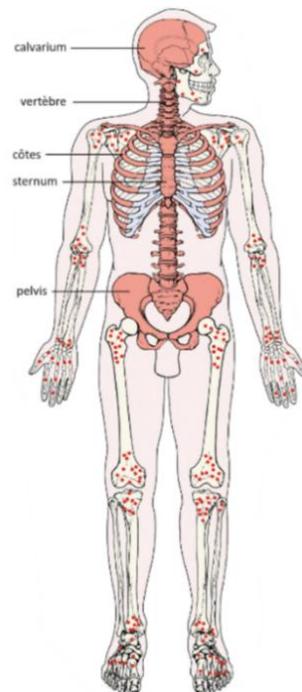


Figure 3 : Localisation de la moelle osseuse hématopoïétique chez l'adulte. Source : Damjanov I, et al. *Pathology for the Health Professions*. 6 e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2022.(16)

Elle fait partie, avec le thymus, des organes lymphoïdes qualifiés de primaires ou centraux, en opposition aux organes lymphoïdes secondaires ou périphériques, constitués par la rate, les ganglions lymphatiques et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) (14,20–22) (Figure 4).

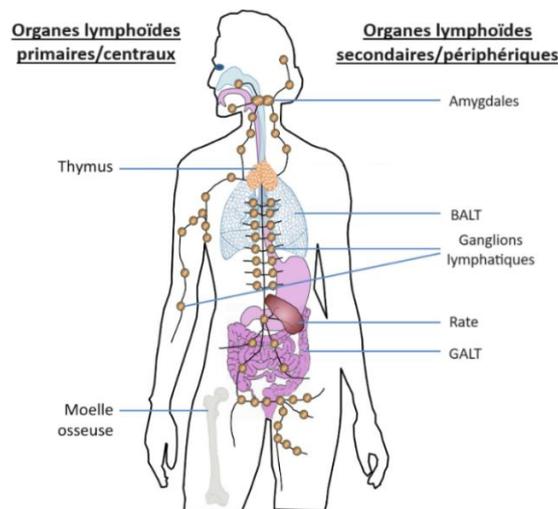


Figure 4 : Localisation des organes lymphoïdes primaires/centraux et des organes lymphoïdes secondaires/périphériques reliés entre eux par les vaisseaux lymphatiques, également connectés à la circulation sanguine (non représentée sur ce schéma). Le MALT comprend les amygdales, le BALT (bronchus associated lymphoid tissue) et le GALT (gut associated lymphoid tissue).(20)

La moelle osseuse hématopoïétique est une substance molle qui est contenue dans un espace inextensible, délimité par la corticale osseuse, et richement vascularisé (1,14). Elle est localisée au sein des lacunes de l'os spongieux (19,23) (Figure 5).

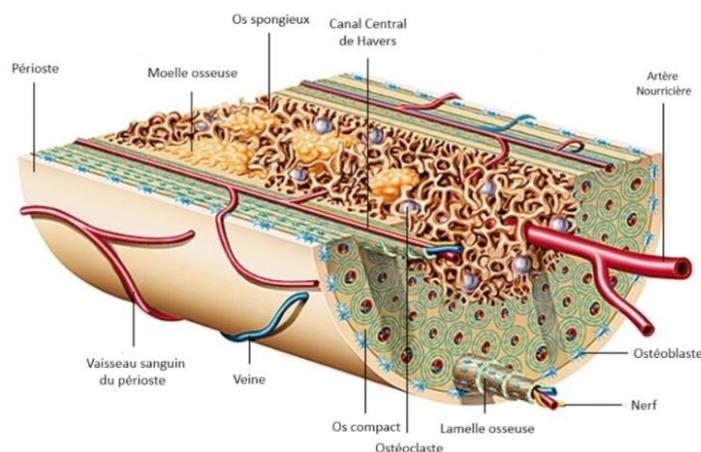


Figure 5 : Schéma d'une coupe osseuse. Source : Dessin François Poulain - Archives Larousse.(24)

Entre les travées d'os lamellaire, tapissées d'ostéoblastes et d'ostéoclastes, et les capillaires sinusoides, tapissés de cellules endothéliales non jointives, la moelle osseuse hématopoïétique se compose d'un tissu conjonctif réticulé entre les mailles duquel s'organisent les cellules de la cascade hématopoïétique (19,23) (*Figure 5 et Figure 6*). Ce tissu conjonctif est notamment constitué de cellules stromales mésenchymateuses, d'adipocytes et d'une matrice protéique extracellulaire (2,14,19). L'ensemble des éléments sus-décrits constituent un microenvironnement qualifié de "niche hématopoïétique" interagissant continuellement avec les cellules de la cascade hématopoïétique (14).

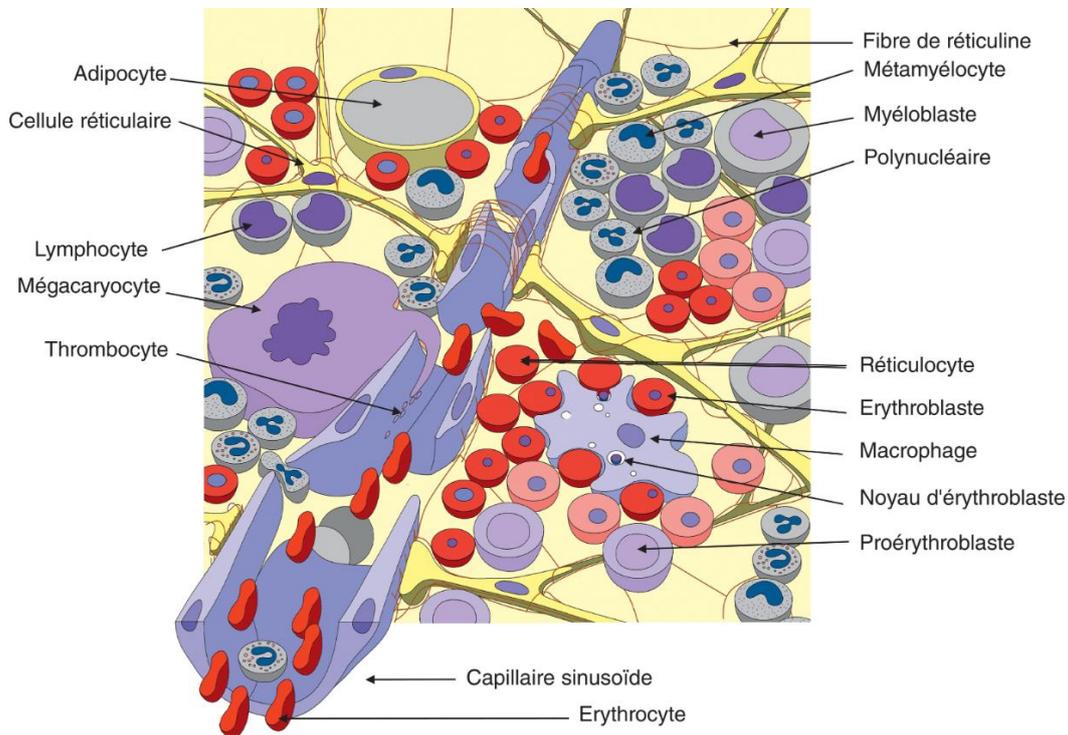


Figure 6 : Le tissu hématopoïétique. Source : Damien Schoëvaert. (17)

3. La cascade hématopoïétique chez l'adulte

La cascade hématopoïétique débute avec les cellules souches hématopoïétiques (CSH), population minoritaire présente au sein de la moelle osseuse (14,16,19). Ce sont des cellules souches adultes qui sont multipotentes, c'est-à-dire qu'elles sont capables, à terme, de reproduire l'ensemble des éléments figurés du sang (16,25). Elles sont dotées d'une capacité à la fois d'auto-renouvellement et de différenciation grâce à une division cellulaire asymétrique (15,17,19). De cette façon, une CSH "mère" donne naissance à deux cellules "filles" : l'une est un clone de la CSH "mère", permettant le maintien de la réserve de CSH au sein de la moelle osseuse, l'autre se différencie en un progéniteur multipotent (15,18,26) (*Figure 7*).

Ce progéniteur multipotent, nommé MPP (*multipotent progenitor*), a une faculté d'auto-renouvellement limitée mais possède un haut potentiel de prolifération et de différenciation (18,26). Ainsi, sous l'influence de facteurs intrinsèques et extrinsèques, il se différencie en progéniteurs oligopotents, capables de reproduire, à terme, une partie des éléments figurés du sang, qui sont les suivants :

- le progéniteur myéloïde commun ou CMP (*common myeloid progenitor*), donnant naissance *in vitro* à des CFU-GEMM (*colony-forming units-granulocyte-erythroid-monocyte-megakaryocyte*), à l'origine de la myélopoïèse (*Figure 7*) ;
- le progéniteur lymphoïde commun ou CLP (*common lymphoid progenitor*), donnant naissance *in vitro* à des CFU-L (*colony-forming units-lymphoid*), à l'origine de la lymphopoïèse (14,15,18,26,27) (*Figure 7*).

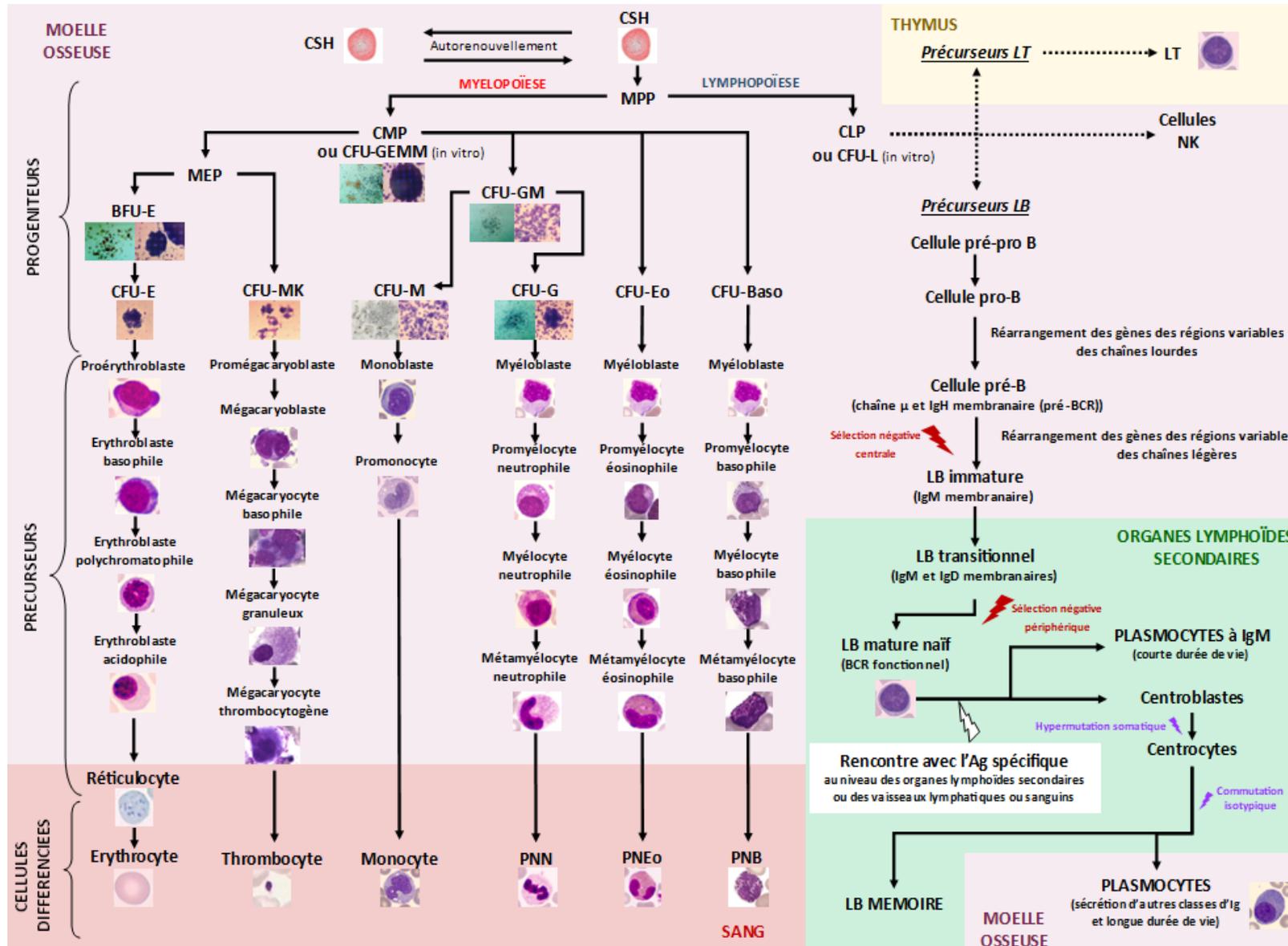


Figure 7 : Cascade hématopoïétique et activation des lymphocytes B.

a. La myélopoïèse chez l'adulte

Les progéniteurs myéloïdes communs, également sous l'influence de facteurs intrinsèques et extrinsèques, se différencient à leur tour en progéniteurs uni- ou bipotents, engagés dans la production d'une ou de deux lignées de cellules sanguines (15,16,26). Il s'agit :

- du progéniteur érythro-mégacaryocytaire, ou MEP (*megakaryocytic-erythroid progenitor*), qui correspond à un progéniteur commun aux érythrocytes et aux thrombocytes (26). Ce dernier est capable d'engendrer :
 - des BFU-E (*burst-forming units-erythroid*) puis des CFU-E (*colony-forming units-erythroid*), engagées dans la lignée érythrocytaire (28),
 - des CFU-MK (*colony-forming units-megakaryocyte*), engagées dans la lignée thrombocytaire (16,29) (*Figure 7*) ;
- des CFU-GM (*colony-forming units-granulocyte-monocyte*), progéniteurs communs aux PNN et aux monocytes (14,30). Les CFU-GM se différencient en CFU-G (*colony-forming units-granulocyte*) et en CFU-M (*colony-forming units-monocyte*), respectivement engagées dans la production des PNN et des monocytes (14,30) (*Figure 7*) ;
- des CFU-Eo (*colony-forming units-eosinophile*), engagées dans la production de PNEo (30) (*Figure 7*) ;
- des CFU-Baso (*colony-forming units-basophile*), engagées dans la production de PNB (30) (*Figure 7*).

Par la suite, ces progéniteurs engagés, toujours sous l'influence de facteurs intrinsèques et extrinsèques, se différencient en précurseurs (14,15). Ces derniers correspondent à des cellules différenciées engagées dans une seule lignée de cellules sanguines (16,17). Grâce à

une étape de divisions cellulaires avec différenciation suivie d'une étape de maturation, ils aboutissent à la production des éléments figurés du sang de la manière suivante (16,17) :

- pour la lignée érythrocytaire, les premiers précurseurs correspondent aux proérythroblastes qui se différencient successivement en érythroblastes basophiles, polychromatophiles puis acidophiles. Après énucléation, ces érythroblastes acidophiles donnent naissance aux réticulocytes qui migrent dans la circulation sanguine puis deviennent des érythrocytes (14,15,28) (*Figure 7*) ;
- pour la lignée thrombocytaire, les premiers précurseurs sont les promégacaryoblastes qui se différencient successivement en mégacaryoblastes, mégacaryocytes basophiles, granuleux puis thrombocytogènes. Ces derniers, après fragmentation du cytoplasme, donnent naissance aux thrombocytes (14,29) (*Figure 7*) ;
- concernant les PNN, ils sont issus de la différenciation successive des myéloblastes neutrophiles en promyélocytes, myélocytes puis métamyélocytes neutrophiles (14,30). Il en va de même pour les PNEo et les PNB, avec la différenciation successive des myéloblastes éosinophiles ou basophiles en promyélocytes, myélocytes puis métamyélocytes éosinophiles ou basophiles (30) (*Figure 7*) ;
- Les précurseurs des monocytes sont quant à eux les monoblastes puis les promonocytes (30) (*Figure 7*).

Ainsi, la myélopoïèse permet la production d'érythrocytes, de thrombocytes, de granulocytes (PNN, PNEo et PNB) et de monocytes qui sont libérés dans la circulation sanguine via les capillaires sinusoides (16) (*Figure 7*).

b. La lymphopoïèse chez l'adulte

Concernant la lymphopoïèse, la prolifération et la différenciation des progéniteurs lymphoïdes communs aboutissent à la production de lymphocytes B, de lymphocytes T et de cellules NK (*natural killer*) (15,18,26) (Figure 7).

Seule la lymphopoïèse B est abordée en détail car il s'agit de l'unique branche de la lymphopoïèse qui constitue un intérêt dans la compréhension de la définition et de la physiopathologie du myélome multiple, principal sujet du présent travail. Les précédentes notions ont été développées afin de permettre une meilleure compréhension des manifestations cliniques du myélome multiple.

1) Prérequis à la lymphopoïèse B : les lymphocytes B et le système immunitaire

Les lymphocytes B font partie de l'immunité adaptative (21,26,31). En effet, le système immunitaire comprend l'immunité innée, aussi qualifiée de native ou naturelle, et l'immunité adaptative, également intitulée immunité acquise ou spécifique (21,31,32) (Figure 8).

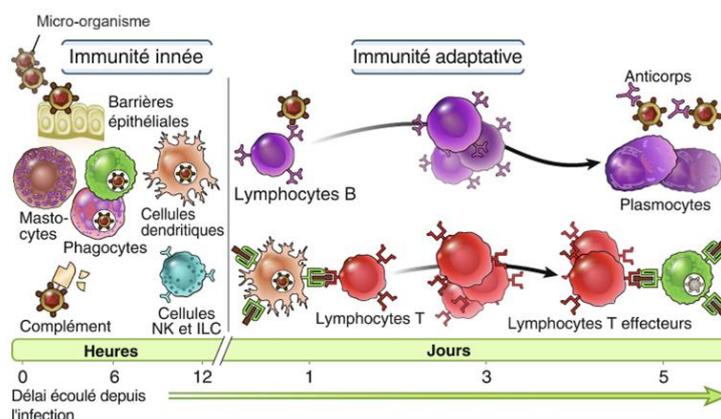


Figure 8 : Les deux composantes du système immunitaire et leurs acteurs. Cellules NK : Cellules Natural Killer ; ICL : Cellules Lymphoïdes Innées.(21)

Le système immunitaire inné correspond à la première ligne de défense de l'organisme contre les agents étrangers potentiellement pathogènes qui est immédiate, non spécifique de l'agent étranger et non génératrice d'une mémoire immunologique (20,21,31–33).

Il comporte différents acteurs qui sont les suivants :

- les cellules épithéliales de la peau et des muqueuses qui constituent une barrière à la fois physique et chimique grâce à diverses sécrétions (exemple : peptides antimicrobiens, mucus, etc.). Leur objectif principal est d'empêcher la pénétration d'agents étrangers dans l'organisme (20,21,32) ;
- des leucocytes tels que les polynucléaires, les monocytes et les macrophages, les mastocytes, les cellules dendritiques, les cellules lymphoïdes innées et les cellules NK (20,21,31–33). Ces leucocytes détectent les agents pathogènes ayant pénétré dans l'organisme grâce à la liaison de leurs récepteurs, les PRR (*pattern recognition receptors*), à des structures moléculaires communes aux différentes classes de micro-organismes conservées au cours de l'évolution, les MAMP (*microbe-associated molecular patterns*) (31,34,35). Après cette étape de reconnaissance, la réponse inflammatoire est initiée et les différents types de leucocytes œuvrent à l'élimination des agents pathogènes par plusieurs mécanismes (exemple : phagocytose, dégranulation, production et libération de médiateurs solubles, etc.) (20,21,31–33) ;
- des médiateurs solubles (exemple : cytokines, protéines plasmatiques telles que les protéines du complément et les protéines de la phase aiguë de l'inflammation, etc.) qui participent à l'élimination des agents pathogènes et ont un rôle de communication et de régulation de la réponse immunitaire (20,21,31,32).

Le système immunitaire adaptatif, quant à lui, constitue une seconde ligne de défense de l'organisme contre les agents pathogènes qui est plus tardive, spécifique de l'agent pathogène et génératrice d'une mémoire immunologique (21,31,36,37). Il comprends les lymphocytes T (LT) et les lymphocytes B (LB) (20,21,31,36).

Cette ligne de défense est qualifiée de "spécifique" car tout agent étranger à l'organisme exprime des molécules qui lui sont propres appelées antigènes (Ag) et l'ensemble des réactions médiées par le système immunitaire adaptatif résulte de la reconnaissance spécifique de ces Ag par les LB et les LT, qui s'effectue selon différentes modalités (21,31,36,38).

2) Prérequis à la lymphopoïèse B : lymphocytes B, reconnaissance spécifique des antigènes et immunoglobulines

Concernant les LB, ils expriment à leur surface membranaire des récepteurs nommés BCR (*B-cell receptors*), complexes multimoléculaires comprenant une immunoglobuline qui peut être une IgM ou une IgD (14,34,38–41) (*Figure 9*).

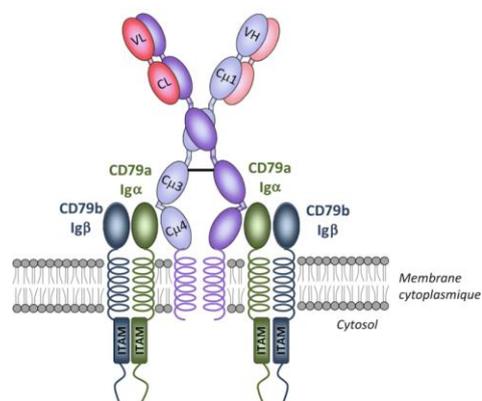


Figure 9 : Représentation d'un BCR, immunorécepteur membranaire d'un lymphocyte B spécifique d'un antigène. Le BCR est composé d'une immunoglobuline de surface (ici une IgM) et, de part et d'autre de cette dernière, de deux hétérodimères CD79a (Igα) et CD79b (Igβ) responsables de la transduction du signal après contact avec l'antigène. CD : cluster de différenciation. (38)

Les immunoglobulines (Ig), également appelées anticorps (Ac), sont des glycoprotéines capables de reconnaître et de se lier spécifiquement à des Ag par complémentarité stérique (1,22,39,41).

Une Ig est un double hétérodimère protéique composé de quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes H (*heavy*) identiques et deux chaînes légères L (*light*) identiques (1,36,38,39,41) (Figure 10 et Figure 11) . Chaque hétérodimère est composé d'une chaîne légère et d'une chaîne lourde unies par un pont disulfure (39,41) (Figure 10). Les deux hétérodimères sont reliés entre eux par les chaînes lourdes, également via un ou plusieurs ponts disulfures (39,41) (Figure 10). Chaque chaîne, lourde ou légère, présente une région constante C et une région variable V (36,38,39,41) (Figure 10).

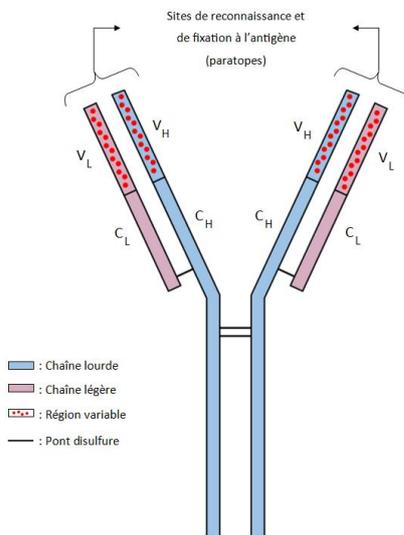


Figure 10 : Schéma de la structure d'une immunoglobuline. C : constant ; V : variable ; L : light ; H : heavy. D'après (1,36,38,39,41)

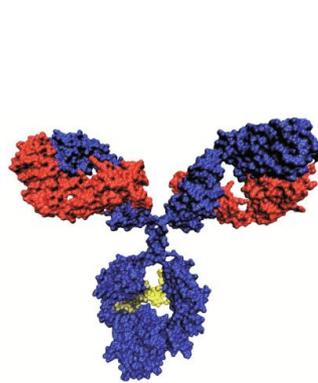


Figure 11 : Reconstitution en 3 dimensions d'une immunoglobuline. Les chaînes lourdes sont représentées en bleu et les chaînes légères en rouge.(36)

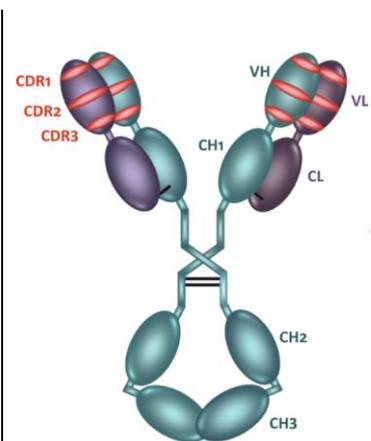


Figure 12 : Représentation de la structure d'une immunoglobuline avec ses régions variables et hypervariables. Les chaînes lourdes sont représentées en bleu et les chaînes légères en violet. C : constant ; V : variable ; L : light ; H : heavy ; CDR : complementarity determining region.(39)

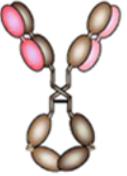
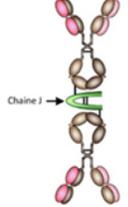
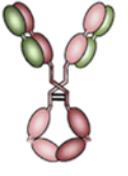
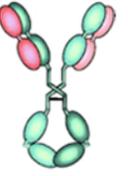
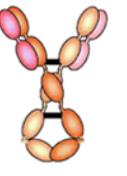
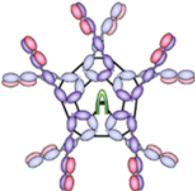
Les régions variables, siège de régions hypervariables nommées CDR (*complementarity determining regions*), constituent le support de la spécificité de reconnaissance et de fixation d'une Ig à un Ag (22,36,38,39,41) (*Figure 12*). En effet, au niveau de l'Ig, le site qui reconnaît et qui se fixe à l'Ag est formé par l'association spatiale des régions variables de la chaîne lourde et de la chaîne légère d'un hétérodimère (VH-VL) et est appelé paratope (22,34,38,39,41) (*Figure 10*). Un paratope est capable, par complémentarité stérique, de reconnaître et de se fixer spécifiquement à un Ag au niveau d'un déterminant antigénique appelé épitope (22,34,36,39). En raison de sa structure, une Ig possède deux paratopes identiques, capables de reconnaître et de se lier spécifiquement à deux épitopes identiques (36,39,41) (*Figure 10*).

Toutes les Ig membranaires exprimées par un LB, au sein de ses BCR, présentent des paratopes identiques et spécifiques à un même déterminant antigénique qui diffèrent des paratopes des Ig des autres LB (21,38,41,42). En effet, une recombinaison aléatoire des gènes codant pour les régions variables des chaînes lourdes et légères s'effectue lors de la lymphopoïèse B et génère un réarrangement unique de gènes pour chaque LB (34,38,39,41,42). Ce mécanisme est à l'origine de la spécificité de reconnaissance d'un Ag par un LB appelée variation idiotypique et de la diversité de reconnaissance d'innombrables Ag par l'ensemble des LB de l'organisme appelée répertoire lymphocytaire B (21,38,39,41,42).

D'autre part, il existe cinq types de chaînes lourdes qui se distinguent par la composition de leurs régions constantes et définissent cinq classes d'Ig (36,38,39,41). Les cinq types de chaînes lourdes sont désignées par les lettres grecques suivantes : α (alpha), γ (gamma), δ (delta), ϵ (epsilon) et μ (mu) et déterminent respectivement les cinq classes d'Ig suivantes : les IgA, les IgG, les IgD, les IgE et les IgM (22,38,39,41). Ces classes d'Ig, encore appelées isotypes, présentent des propriétés physico-chimiques, biologiques et fonctionnelles différentes (41)

(*Tableau 1*). Il existe deux types de chaînes légères, qui se distinguent également par la composition de leurs régions constantes, désignées par les lettres grecques κ (kappa) et λ (lambda) capables de se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde (*Tableau 1*) (36,38,39,41).

Tableau 1 : Les cinq classes d'immunoglobulines. D'après (22,36,39,41,43).

	IgA 2 chaînes lourdes α 2 chaînes légères		IgG 2 chaînes lourdes γ 2 chaînes légères	IgD 2 chaînes lourdes δ 2 chaînes légères	IgE 2 chaînes lourdes ϵ 2 chaînes légères	IgM 2 chaînes lourdes μ 2 chaînes légères		
Sous-classes	IgA1 (20%)	IgA2 (80%)	4 sous-classes : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4	/	/	/		
Structure	Monomère 	Dimère 	Monomère 	Monomère 	Monomère 	Monomère	Pentamère 	Hexamère
Localisation(s)	Plasma : 3,5 mg/mL	Sécrétions muqueuses (salive, bile, colostrum, lait, sécrétions bronchiques, sécrétions urogénitales)	Plasma : 13,5 mg/mL (Ig plasmatiques majoritaires) Compartiments extravasculaires	Plasma : traces Ig membranaire des LB (BCR)	Plasma : traces A la surface des mastocytes et des PNB	Ig membranaire des LB (BCR)	Plasma : 1,5 mg/ml Muqueuses	Muqueuses
Fonctions		Immunité des muqueuses	- Opsonisation - Activation du complément - Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac - Immunité néonatale		- Immunité antiparasitaire (helminthes) - Réactions d'hypersensibilité immédiate		- Puissant pouvoir agglutinant - Activation du complément	

3) La lymphopoïèse B chez l'adulte

Lors de la lymphopoïèse B, différents précurseurs des LB sont générés à partir des progéniteurs lymphoïdes communs sous l'influence de facteurs extrinsèques et intrinsèques (14,18,38,41) (Figure 7).

Le précurseur le plus immature des LB est la cellule pré-pro B (18,26,38) (Figure 7). Cette dernière se différencie en cellule pro-B dans laquelle s'effectue le réarrangement aléatoire des segments de gènes codant pour la partie variable des chaînes lourdes des futures Ig membranaires constitutives des BCR (18,38) (Figure 7).

Il existe trois familles de gènes codant pour la partie variable des chaînes lourdes des Ig nommées V_H (variabilité), D_H (diversité) et J_H (jonction) (36,38,41). Ces gènes sont localisés sur le chromosome 14 et comprennent un certain nombre de segments : 125 pour V_H (dont environ 45 fonctionnels), 26 pour D_H et 9 pour J_H (dont 6 fonctionnels) (36,38,41) (Figure 13).

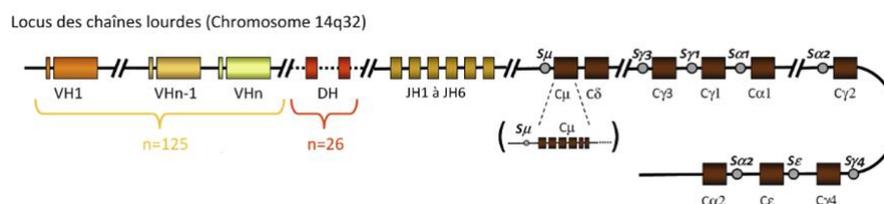


Figure 13 : Organisation des familles de gènes codant pour les chaînes lourdes des immunoglobulines sur le chromosome 14. H : heavy ; V : gènes de variabilité ; D : gènes de diversité ; J : gènes de jonction ; C : gènes des régions constantes.(38)

Le réarrangement aléatoire des segments des gènes V_H , D_H et J_H s'effectue sur l'un des deux chromosomes 14 et se déroule en plusieurs étapes : tout d'abord, une première recombinaison s'opère entre un segment de gène D_H et un segment de gène J_H , suivie d'une recombinaison entre un segment de gène V_H et la séquence D_H - J_H (18,36,38,41). Enfin, la combinaison V_H - D_H -

J_H est associée aux segments de gènes qui codent pour la région constante de la chaîne lourde, ici il s'agit d'une chaîne lourde μ (18,36,38,41) (Figure 14).

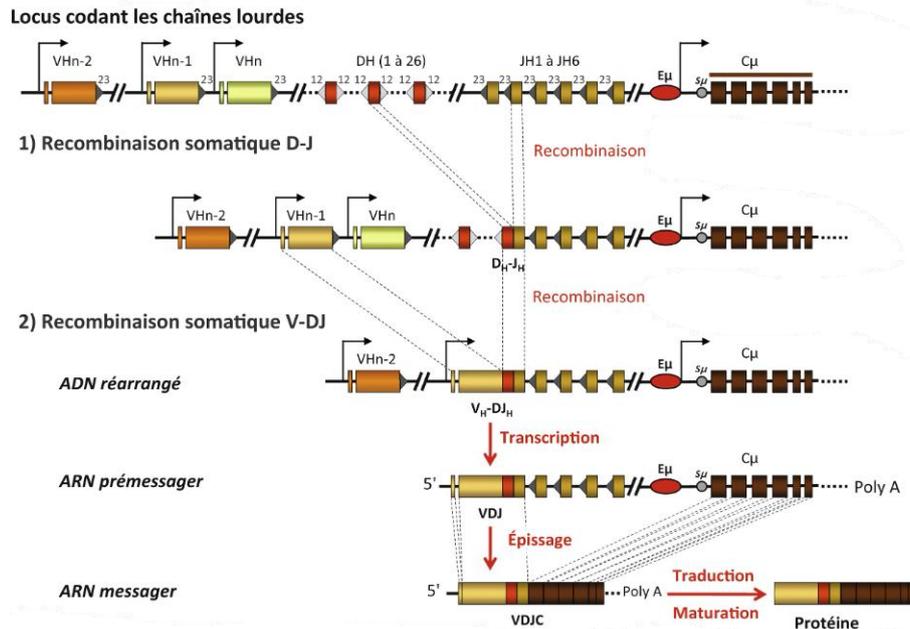


Figure 14 : Etapes du réarrangement des segments de gènes codant pour une chaîne lourde (ici μ) génératrices de la spécificité et de la diversité des immunoglobulines.(38)

Si le réarrangement est fonctionnel, la chaîne lourde μ est produite et est exprimée à la surface membranaire en association avec une pseudo-chaîne légère sous la forme d'Ig nommées « *IgH* » (18) qui, associées aux molécules de signalisation $Ig\alpha$ et $Ig\beta$, constituent le « *pré-BCR* » (38,41).

L'expression de ce pré-BCR marque la transition de la cellule pro-B vers la cellule pré-B (14,18,38) (Figure 7). C'est au sein de cette cellule pré-B que s'opère le réarrangement aléatoire des segments de gènes codant pour la partie variable des chaînes légères (18,38,41) (Figure 7). Ces gènes sont localisés sur le chromosome 2 pour les chaînes légères κ , avec 76 segments V_κ (dont 31 à 35 fonctionnels) et 5 segments J_κ , et sur le chromosome 22 pour les chaînes légères λ , avec 74 segments V_λ (dont environ 30 fonctionnels) et 5 segments J_λ (36,38) (Figure 15).

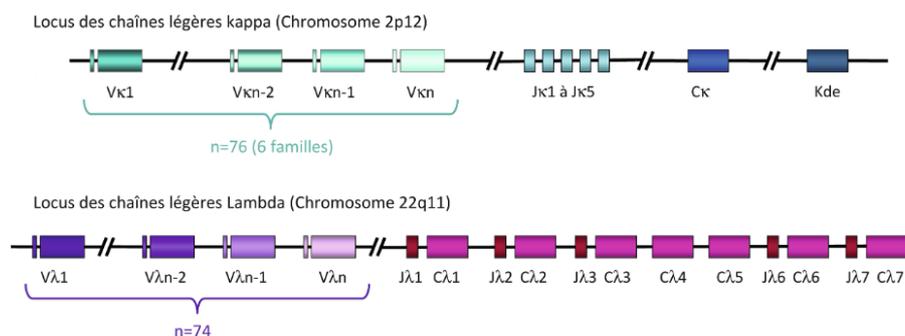


Figure 15 : Organisation des familles de gènes codant pour les chaînes légères λ situées sur le chromosome 22 et pour les chaînes légères κ situées sur le chromosome 2. (38)

La recombinaison aléatoire s'effectue sur l'un des deux chromosomes 2 ou 22 entre un segment de gène V_L et un segment de gène J_L suivie de l'association de cette séquence V_L-J_L avec les segments de gènes codant pour la région constante de la chaîne légère, κ ou λ (18,36,38).

Si le réarrangement est fonctionnel, la chaîne légère, κ ou λ , est synthétisée et est associée à la chaîne μ en double hétérodimère, constituant ainsi l'IgM complète, spécifique d'un épitope antigénique et constitutive des BCR fonctionnels exprimés à la surface membranaire du précurseur (18,38,41).

L'expression de cette IgM marque la transition de la cellule pré-B vers le lymphocyte B immature (14,18,38,41) (Figure 7). Ce dernier est soumis au processus de sélection négative centrale qui s'effectue au sein de la moelle osseuse et permet d'éliminer la majorité des LB immatures autoréactifs dont les BCR présentent une forte affinité pour les Ag du "soi" (20,22,40,41,43) (Figure 7).

Le LB immature non autoréactif quitte la moelle osseuse pour rejoindre les organes lymphoïdes secondaires, notamment la rate, et est qualifié de LB transitionnel (21,40,41) (Figure 7). C'est à ce stade de maturation que des IgD sont exprimées à la surface membranaire

au sein des BCR, de la même manière que les IgM et spécifiques au même déterminant antigénique (36,41). En effet, les régions variables des chaînes lourdes δ et des chaînes légères de cette IgD sont identiques à celles des IgM déjà synthétisées, conférant ainsi la spécificité de reconnaissance d'un LB pour un Ag (38,41).

Dans les organes lymphoïdes secondaires, et notamment dans la rate, les LB transitionnels subissent un processus de sélection négative périphérique, permettant d'éliminer les LB autoréactifs ayant survécu à la sélection négative centrale (40) (*Figure 7*). A l'issue de cette étape, le LB transitionnel coexprimant à sa surface une IgM et une IgD non autoréactives devient un lymphocyte B mature, également qualifié de naïf en l'absence de toute rencontre avec l'Ag correspondant (14,22,41,44) (*Figure 7*).

Ce LB mature naïf circule en permanence dans l'organisme via les circulations sanguine et lymphatique en passant par les organes lymphoïdes secondaires qui constituent les principaux lieux de rencontre entre les LB matures naïfs et leurs Ag spécifiques correspondants (20–22,40).

C. Activation des lymphocytes B et différenciation en plasmocytes

L'activation d'un LB mature naïf débute par sa rencontre avec l'Ag qui lui est spécifique (20,21,40,41,44) (*Figure 7*). Le BCR exprimé à la surface du LB reconnaît et se lie spécifiquement à l'épitope antigénique correspondant (36,40).

Selon la nature de l'Ag reconnu, l'activation du LB peut s'effectuer sans interaction avec un LT (activation lymphocytaire B T-indépendante) ou peut nécessiter l'interaction avec un LT auxiliaire spécifique du même Ag (activation lymphocytaire B T-dépendante) (34,40,44).

Lorsque l'activation lymphocytaire B est T-dépendante, la liaison spécifique du LB à l'Ag induit des signaux lui permettant de migrer au sein de l'organe lymphoïde secondaire à la rencontre du LT auxiliaire correspondant (40,44). Le LB interagit avec ce dernier en lui présentant l'Ag ce qui provoque, grâce à différents signaux, une activation mutuelle des deux cellules aboutissant notamment à la prolifération des LB (36,40,44).

Une partie des LB issus de cette prolifération se différencie en plasmocytes de courte durée de vie qui sécrètent des IgM solubles, toujours spécifiques de l'Ag reconnu initialement, mais de faible affinité pour celui-ci (40,44) (Figure 7). L'autre partie, au sein des organes lymphoïdes secondaires, migre vers les follicules primaires pour former les centres germinatifs constitués d'une zone sombre et d'une zone claire (40,44) (Figure 16).

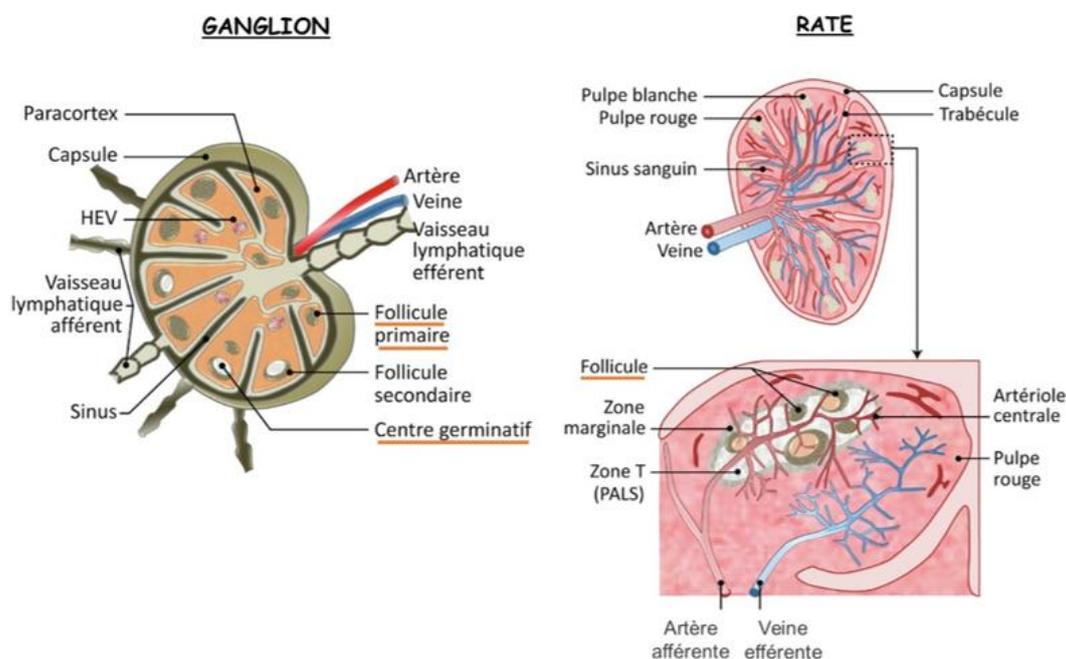


Figure 16 : Organisation générale des ganglions lymphatiques et de la rate incluant les follicules et les centres germinatifs. Ces structures sont également présentes au sein du tissu lymphoïde associé aux muqueuses.(20)

Au sein de la zone sombre, les LB activés en cours de prolifération n'expriment plus leur BCR et sont appelés centroblastes (40) (*Figure 7*). Ils sont le siège de processus d'hypermutation somatique qui consistent en des mutations ponctuelles, des insertions ou des délétions aléatoires de la séquence nucléotidique codant pour les régions variables des BCR, et notamment les régions hypervariables, afin d'augmenter leur affinité pour l'Ag (37,40,44) (*Figure 7*). Comme lors de la lymphopoïèse, seules les cellules dont l'hypermutation somatique aboutit à un BCR plus affine pour l'Ag sont sélectionnées (40,44). Ces dernières migrent vers la zone claire du centre germinale, ne prolifèrent plus, expriment à leur surface membranaire ce BCR de haute affinité pour l'Ag et sont appelées centrocytes (40) (*Figure 7*).

Les centrocytes sont le siège de processus de commutation isotypique qui consistent en la recombinaison de la séquence $V_H-D_H-J_H$ des gènes des chaînes lourdes, générée lors de la lymphopoïèse B, avec les segments de gènes codant pour les autres types de chaînes lourdes (α , γ ou ϵ) (40,41,44,45) (*Figure 7*). Cela permet la synthèse d'autres classes d'Ig (IgA, IgG et IgE) présentant des fonctions effectrices différentes, ce qui participe à optimiser la capacité de lutte contre l'Ag (40,41,44,45).

Par la suite, une partie des centrocytes migre dans la moelle osseuse où ils se différencient en plasmocytes de longue durée de vie qui sécrètent des Ig solubles spécifiques de l'Ag (IgA, IgG ou IgE) libérées dans la circulation sanguine afin d'éliminer l'agent pathogène (37,40) (*Figure 7*). Une autre partie des centrocytes se différencie en LB mémoires, cellules de longue durée de vie exprimant un BCR de haute affinité pour l'Ag, qui sont capables, en cas de nouveau contact avec l'Ag, d'induire une réponse immunitaire adaptée plus rapide et plus efficace (20,31,37,40,44) (*Figure 7*).

III. Le myélome multiple

A. Définition du myélome multiple et classification de l'OMS

Le myélome multiple, encore appelé maladie de Kahler, myélome à plasmocytes ou myélomatose, est une hémopathie lymphoïde qui résulte de la prolifération anormale et multifocale au sein de la moelle osseuse hématopoïétique d'un clone de plasmocytes sécrétant, dans 98% des cas, une immunoglobuline monoclonale ou des chaînes légères libres monotypiques d'immunoglobuline en excès, encore appelée paraprotéines ou protéines M (1–9,46,47).

Selon la classification des hémopathies lymphoïdes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) mise à jour en 2022, le myélome multiple est classé parmi les néoplasmes à plasmocytes faisant partie des néoplasmes à plasmocytes et autres maladies avec paraprotéines (48,49) (Figure 17).

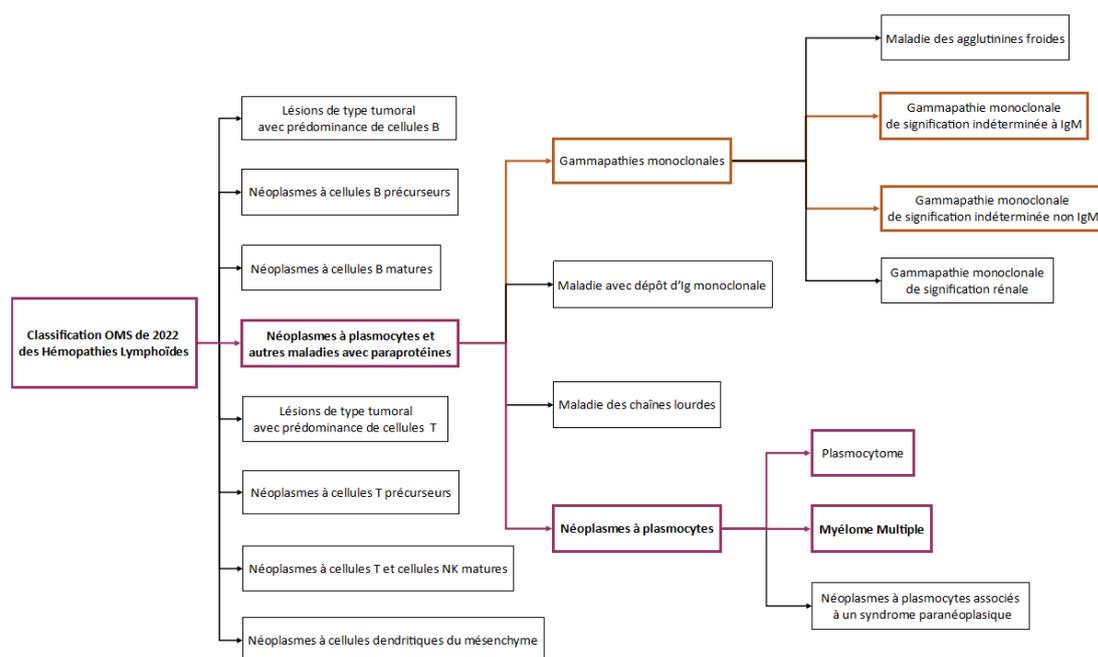


Figure 17 : Place du myélome multiple au sein de la Classification des hémopathies lymphoïdes malignes de l'OMS (2022). D'après (48,49).

B. Histoire du myélome multiple

1. Le premier cas identifié dans la littérature

Le premier cas de myélome multiple identifié dans la littérature est décrit dans un article publié en 1844 par le Docteur Samuel SOLLY, chirurgien anglais, et intitulé « *Remarks on the pathology of mollities ossium. With cases* » (50–53). Il s'agit de Madame Sarah NEWBURRY, 39 ans, née et résidant en Angleterre, femme de ménage durant 14 ans puis femme au foyer sans enfant, que le Dr. SOLLY rencontre en octobre 1843 à l'Hôpital Saint-Thomas à Londres (51).

C'est en mai 1840 que débute l'histoire de la maladie avec la survenue brutale d'une intense rachialgie associée à une « *étrange sensation le long de sa jambe droite* » (« *strange sensation down her right leg* ») (51) lors d'un mouvement d'antéflexion du tronc (51,53). Par la suite, elle développe de manière chronique une asthénie, un amaigrissement et des douleurs des membres sans signe inflammatoire articulaire et qui « *semblent être situées dans ses os* » (« *seemed to be in her bones* ») (51). Au fur et à mesure du temps, elle présente la survenue spontanée de multiples fractures localisées aux deux clavicules, au radius, à l'ulna et à l'humérus droits, à une côte, aux deux fémurs ainsi qu'au tibia et à la fibula gauches (51) (*Figure 18*). Les fractures bilatérales des fémurs sont à l'origine de son alitement définitif en avril 1842 (51,53). Mme NEWBURRY présente également un rétrécissement des maxillaires, un ramollissement de l'os alvéolaire des incisives supérieures et des déformations de la cage thoracique, de la colonne vertébrale et du bassin (51). Elle meurt subitement le 20 avril 1844 d'« *asphyxie* » (« *asphyxia* ») (51,53).

L'autopsie révèle, en plus des anomalies suscitées, une hypervascularisation et une mollesse des os du crâne, une fragilité des os des membres supérieur gauche et inférieur droit, une flexibilité des métacarpes et des phalanges, une volumineuse lithiase rénale gauche et une importante quantité de phosphate de calcium dans les urines (51). Les coupes osseuses découvrent une « *substance rouge* » (« *red substance* ») (51) et « *grumeleuse* » (« *red grumous matter* ») (51) et fait interroger le Dr. SOLLY quant à l'origine de ces atteintes qui ne correspondent pas à la description de l'ostéomalacie ou du rachitisme (51). Il qualifie d'ailleurs la maladie observée chez Mme NEWBERRY d'« *osteomalacia rubra et fragilis* » (51) qui signifie en latin "ostéomalacie rouge et cassante" (51,54). Il formule l'hypothèse d'une origine inflammatoire avec une hypervascularisation anormale et une absorption des « *matières terreuses* » de l'os (« *the earthy matter* ») (51) (Figure 19) qui sont filtrées par les reins, potentiellement à l'origine de lithiases, et excrétées dans les urines (50–53).

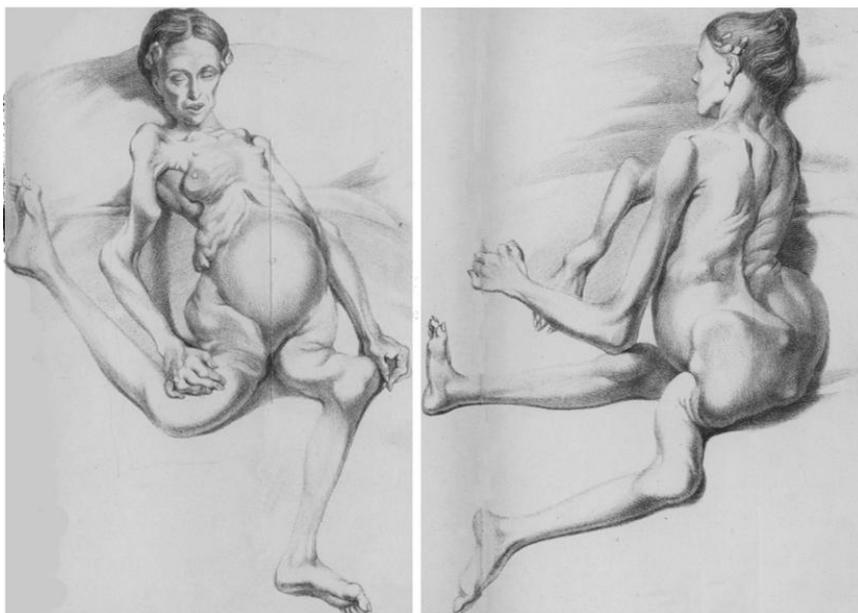


Figure 18 : Illustration par le Dr. Samuel SOLLY de Sarah NEWBERRY, patiente atteinte de myélome multiple, présentant notamment une altération de l'état général et de multiples fractures.(51)

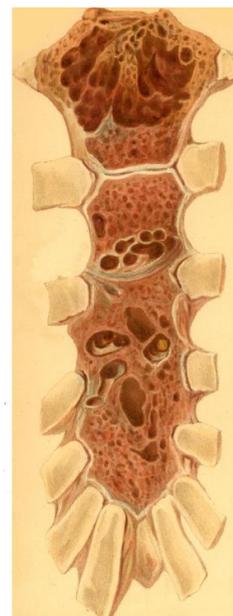


Figure 19 : Illustration par le Dr. Samuel SOLLY de la destruction osseuse du sternum de Sarah NEWBERRY.(51)

2. Le cas le plus célèbre de la littérature

Le cas le plus connu de myélome multiple est celui qui concerne Monsieur Thomas Alexander MCBEAN, décrit par le Docteur William MACINTYRE, médecin écossais exerçant à Londres au « *Western General Dispensary* » (53,55,56) et au « *Metropolitan Convalescent Institution* » (53,56), dans un article publié en 1850 et intitulé « *Case of mollities and fragilitas ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter.* » (50,52,53,55).

M. MCBEAN est un épicier anglais quadragénaire dont l'histoire de la maladie débute en septembre 1844, avec la survenue brutale d'une intense douleur antéro-thoracique associée à une sensation que « *quelque chose s'était brisé ou avait cédé dans [sa] poitrine* » (« *as if something had snapped or given way within the chest* ») (55). Après plusieurs traitements d'efficacité partielle et temporaire, apparaissent une asthénie d'aggravation progressive, un amaigrissement, une pâleur et un œdème de la face et des chevilles (55). Il est pris en charge par le Dr. MACINTYRE le 30 octobre 1845 en raison de son état clinique dégradé, auquel s'ajoutent d'intenses lombosciatalgies, le confinant à domicile (55).

Le Dr. MACINTYRE effectue ce jour-là un premier prélèvement urinaire en raison de l'antécédent d'œdème, malgré une diurèse et un aspect macroscopique normaux (53,55,57). L'urine se révèle acide et opaque avec une densité augmentée (53,55). La présence de sucre est éliminée et un test, ordinairement utilisé pour détecter l'albumine, est effectué (55,57). Habituellement, la présence d'albumine est repérée par la formation d'un précipité lors de l'ajout d'acide nitrique dans l'urine préalablement chauffée (55). Concernant celle de M. MCBEAN, elle se trouble lorsqu'elle est portée à ébullition, mettant en évidence une importante quantité de « *matière animale* » (« *animal matter* ») (55), à l'ajout d'acide nitrique

elle devient rougeâtre puis transparente, lors de son refroidissement une « *masse jaune ferme* » (« *a firm yellow mass* ») (55) se constitue puis se liquéfie lorsque l'urine est à nouveau exposée à la chaleur (55,57,58). En raison de ces réactions sans précédent, cette « *substance épaisse, jaune et semi-solide* » (« *a thick, yellow, semi-solid substance* ») (58) est envoyée dans une éprouvette au Docteur Henry BENICE JONES, médecin chimiste anglais exerçant à l'Hôpital Saint-Georges à Londres, avec une note sollicitant son avis quant à la composition de cette « *matière animale* » (50,53,55,57,58).

Ainsi, du 1^{er} novembre 1845 jusqu'au 1^{er} janvier 1846, date du décès de M. MCBEAN, le Dr. BENICE JONES analyse les prélèvements d'urine que le Dr. MACINTYRE lui envoie (57,58). Il découvre que cette « *nouvelle substance* » (« *new substance* ») (58) est composée de carbone, d'hydrogène, d'oxygène, d'azote, de soufre et de phosphore et qu'elle correspond à « *un oxyde d'albumine* » (« *an oxide of albumen* ») (58), et plus précisément à un « *deutoxyde hydraté d'albumine* » (« *hydrated deutoxide of albumen* ») (58), présent à une concentration élevée d'environ 67g/l d'urine (57,58). Il souligne l'importance de rechercher cette substance dans les cas ultérieurs de « *mollities ossium* » (52,57,58). Cette substance correspondra, une trentaine d'années plus tard, à la "protéine de Bence Jones" (50,52,53,56,57). D'autre part, les analyses mettent en évidence la présence systématique de phosphate de calcium amorphe ou cristallisé dans chaque échantillon urinaire (58).

L'autopsie de M. MCBEAN est effectuée le 3 janvier 1846, notamment en présence des Dr. MACINTYRE et BENICE JONES (55,58). Elle rapporte un aplatissement à la partie supérieure du thorax et un enfoncement sous les clavicules (55). Le sternum, les côtes et les vertèbres, particulièrement celles thoraciques et lombaires, sont légers, mous, fragiles et cassants avec une corticale osseuse amincie qui se brise sous la pression des doigts (55). Il est constaté que

ces os présentent « *le même changement morbide de structure* » (« *the same morbid change of structure* ») (55) et qu'« *ils ont été [...] dépouillés de leurs constituants naturels, tant animaux que terreux* » (« *their having been [...] despoiled of their natural constituents, both animal and earthy* ») (55). Aux coupes osseuses, ils contiennent tous une « *substance gélatiniforme de couleur rouge sang* » (« *gelatiniform substance of a blood-red colour* ») (55). Une hépatomégalie sans anomalie structurelle est constatée et les reins se révèlent, contre toute attente, morphologiquement normaux (53,55).

Monsieur John DALRYMPLE, chirurgien au « *Royal Ophthalmic Hospital* » (53,56,59) à Londres et membre de la « *Microscopical Society* » (53,56), effectue l'examen microscopique d'une côte et de deux vertèbres lombaires appartenant à M. MCBEAN (55,60,61). Il décrit une destruction hétérogène du tissu osseux qui débute en son centre, au niveau de l'os spongieux, et se propage en périphérie, laissant la place à de grandes cavités contenant cette substance rouge gélatiniforme (61). Cette destruction est qualifiée de « *véritable absorption interstitielle* » (« *a veritable interstitial absorption* ») (61), car les parties de tissu osseux affectées sont supprimées, éliminées par voie rénale via la circulation sanguine, et ne sont pas remplacées par « *une quantité équivalente de nouvelle matière ou de matière morbide* » (« *the quantity of tissue removed has not been replaced by an equal quantity of new or morbid matter, but that a real diminution has taken place* ») (61), ce qui explique cette consistance molle et cette fragilité des os atteints (61). Concernant la substance rouge gélatiniforme, elle apparaît composée de « *matière granuleuse* » (« *granular matter* ») (61) constituée de débris tissulaires et cellulaires, de « *globules d'huile* » (« *oil globules* ») (61), de cellules adipeuses, de cellules nucléées, de globules rouges et de quelques cellules caudales (55,61) (*Figure 20*). Les cellules nucléées sont nombreuses, avec une taille, une forme et un nombre de noyaux

variables, et sont considérées comme « *morbides* » (« *The nucleated cells, of whatever kind, probably are new, and, therefore, morbid.* ») (61).

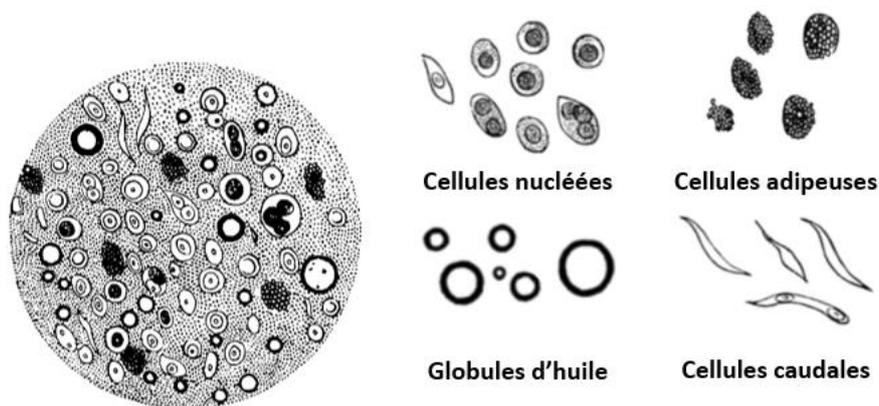


Figure 20 : Illustration histologique par John DALRYMPLE de la « substance rouge gélatiniforme » et de ses composants.(61)

Le Dr. MACINTYRE s'interroge sur la nature de cette maladie et conclut, grâce aux éléments cliniques et paracliniques recueillis, qu'il s'agit d'un processus malin du système osseux (« *a disease essentially malignant in its nature* » ; « *a disease of the osseous system* ») (55) initialement insidieux puis source de douleurs d'une intensité peu commune (55). Ces douleurs sont localisées au niveau des os atteints par la désorganisation structurelle sus-décrite et sont concomitantes à une dégradation clinique rapide (55). Ce processus malin est accompagné d'une élimination des « *parties terreuses* » (« *earthy parts* ») (55) de l'os et de « *matières animales* » (« *animal matter* ») (55) par les voies urinaires via la circulation sanguine (55). Il souligne l'importance de penser à suspecter cette maladie devant des douleurs « *au caractère obscur et intraitable* » (« *of an obscure and intractable character* ») (55), ainsi que de détecter la maladie le plus précocement possible pour une meilleure prise en charge thérapeutique (55). Il évoque pour cela la possibilité d'avoir recours à la recherche urinaire « *d'une augmentation en proportion des constituants terreux* » (« *an augmented proportion of the earthy constituents* ») (55) et de cette protéine pathologique (« *an animal principle alien to*

[urine] *in a normal state* ») (55) nouvellement identifiée (55). Un intérêt est porté quant aux expositions pouvant déclencher la maladie, cependant, concernant M. MCBEAN, il lui sont décrit des « *habitudes tempérées et une conduite exemplaire* » (« *temperate habits and exemplary conduct* ») (55).

3. Autres faits historiques marquants

C'est en 1873 que le terme "myélome multiple" est introduit pour la première fois par J. von Rustizky, un pathologiste russe travaillant à l'institut du Professeur Friedrich Daniel von Recklinghausen à Strasbourg, devant la découverte de huit tumeurs distinctes de la moelle osseuse lors de l'autopsie d'un patient de 47 ans (50,53,57,59,62,63). Ce dernier présente de son vivant un processus expansif temporal droit avec ophtalmoplégie et devient paraplégique en raison d'une atteinte de la 6^{ème} vertèbre thoracique (53). A l'autopsie, les huit tumeurs observées sont de consistance molle et rougeâtre et concernent l'os temporal droit, l'humérus droit, le sternum et plusieurs côtes et vertèbres (53).

Le terme "protéinurie de Bence Jones" apparaît pour la première fois dans une publication de R. FLEISCHER en 1880 (50,52,53).

A partir de 1889, le myélome multiple est appelé "Maladie de Kahler", en référence au Professeur Otto KAHLER, originaire de Prague et ayant également exercé à Vienne, qui a publié cette année-là, un rapport clinique détaillant le cas d'un patient de 46 ans, le Docteur LOOS, atteint de myélome multiple (8,50,52,53,57,59). L'histoire clinique du Dr. LOOS débute en juillet 1879 avec la survenue de douleurs thoraciques supérieures droites puis, est marquée par l'apparition de douleurs costales, de rachialgies, de douleurs osseuses intéressant

principalement la racine des membres supérieurs, d'une albuminurie, d'une anémie, d'une cyphose thoracique sévère, d'une diminution de la stature et d'infections pulmonaires itératives (8,50,53,57,59). Son suivi auprès du Pr. KAHLER débute en décembre 1885 et il décède le 26 août 1887 (50,53,57). Son autopsie est décrite, ainsi que l'examen microscopique des cellules tumorales (50,52,53,57,59). Les protéines urinaires présentent les mêmes caractéristiques que celles de M. MCBEAN décrites par le Dr. BENCE JONES (8,52,53,57,59).

Santiago RAMON Y CAJAL, neuroscientifique et histologiste espagnol, fournit la première description microscopique précise des plasmocytes en 1890 (50,53,57).

En 1900, James Homer WRIGHT, un pathologiste américain, décrit l'histoire clinique, l'autopsie et l'examen histologique tumoral d'un patient de 54 ans admis dans son service au « *Massachusetts General Hospital* » (63) en février 1898, un an après le début de manifestations cliniques du myélome multiple, et qui décède en juillet 1898 (53,57,63). À l'issue de l'examen histologique, il conclut que les cellules responsables du myélome multiple correspondent à « *l'une des variétés des cellules de la moelle normale* » (« *these cells [...] may be one of the varieties of the cells of the normal marrow* ») (63) et il identifie qu'il s'agit de « *plasmocytes ou [de] descendants immédiats de ceux-ci* » (« *these cells are essentially "plasma cells", or immediate descendants of them* ») (63) (50,52,53,57,63).

En 1922, S. BAYNE-JONES et D.W. WILSON, à Johns Hopkins, identifient deux groupes distincts de protéines de Bence Jones (50,52,53,57,59).

En 1928, l'hyperprotéïnémie dans le myélome multiple est démontrée par *Perlzweig et al.* pour la première fois (52,53).

En 1956, le biochimiste Leonhard KORNGOLD et son assistante Rosa LIPARI du « *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* » (59) à New York, établissent un lien structurel entre les protéines de Bence Jones, les protéines sériques anormales retrouvées chez les patients atteints de myélome multiple et les immunoglobulines sériques normales (50,57,59,64). Ils démontrent que les protéines de Bence Jones sont antigéniquement déficientes (64). C'est en hommage à L. KORNGOLD et à R. LIPARI que les deux types de protéines de Bence Jones, correspondant aux actuelles chaînes légères des immunoglobulines, sont nommées Kappa (κ) et Lambda (λ) (50,52,53,57,59).

En 1962, cent-dix-sept ans après la découverte et la description de la protéine de Bence Jones chez M. MCBEAN, G.M. EDELMAN et J.A. GALLY du « *Rockefeller Institute* » (50) à New York, ont démontré chez un patient atteint de myélome multiple que la chaîne légère de la protéine anormale présente dans le sérum du patient, une IgG, présente une composition et des propriétés physico-chimiques totalement identiques à la protéine de Bence Jones retrouvée dans les urines de ce même patient (50,52,53,57,59).

C. Physiopathologie du myélome multiple

1. Aspects cytogénétiques, protéiques et microenvironnementaux

La physiopathologie du myélome multiple est complexe (2). L'origine du plasmocyte tumoral reste controversée avec des hypothèses en faveur d'anomalies génétiques acquises tout au long de la lymphopoïèse B et d'autres en faveur d'anomalies génétiques acquises à partir du phénomène d'hypermutation somatique (2,65).

Les plasmocytes tumoraux, initialement issus d'un clone plasmocytaire, présentent une instabilité chromosomique et des anomalies génétiques multiples et nombreuses qui s'accumulent au fil du temps (2,66,67). Une hétérogénéité est observée à la fois à l'échelle inter-individuelle, mais également à l'échelle intra-individuelle avec la présence de plasmocytes tumoraux sous-clonaux en nombre et proportions variables au cours du temps (2,66,67).

Les anomalies génétiques les plus fréquemment identifiées sont les suivantes : une hyperdiploïdie touchant principalement les chromosomes impairs, des translocations impliquant la région 14q32 codant pour le promoteur du gène des chaînes lourdes d'Ig telles que t(11;14), t(4;14), t(14;20), t(6;14) et t(8;14), des délétions telles que del(13q) ou monosomie 13, del(17p) et del(1p), des gains ou des amplifications de gènes tels que le gain(1q), des mutations et une dérégulation d'ARN non codants (2,7,65–68) (*Figure 21*).

Ces anomalies génétiques ont un impact sur l'expression de gènes et de protéines impliqués dans le cycle cellulaire, d'oncogènes, de gènes suppresseurs de tumeur, de gènes et de protéines régulant la différenciation cellulaire, les mécanismes de réparation de l'ADN et

l'apoptose et œuvrent en faveur d'une prolifération incontrôlée des plasmocytes tumoraux au sein de la moelle osseuse (2,66) (Figure 21).

A l'échelle uniquement protéique, la dérégulation de l'autophagie et de l'activité du protéasome, qui se voient augmentées, participe à la survie des plasmocytes tumoraux (2) (Figure 21).

De plus, le microenvironnement au contact immédiat des plasmocytes tumoraux est modifié : les cellules stromales des niches hématopoïétiques et certaines cellules du système immunitaire voient leurs phénotypes altérés et leurs interactions détournées au profit du développement tumoral, avec une stimulation de l'expansion des plasmocytes tumoraux et de la néoangiogenèse ; les ostéoclastes sont activés et les ostéoblastes sont inhibés (2,9,69). (Figure 21).

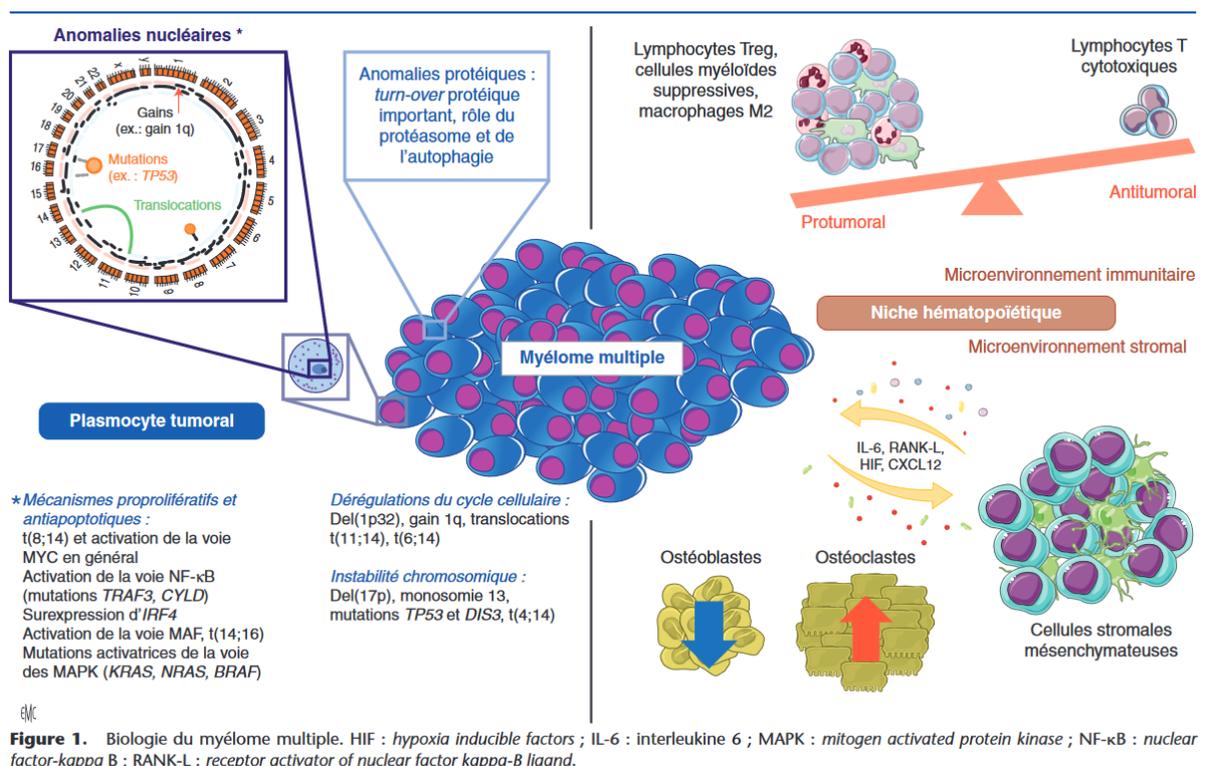


Figure 21 : Biologie du myélome multiple. HIF : hypoxia inducible factors ; IL-6 : interleukine 6 ; MAPK : mitogen activated protein kinase ; NF-κB : nuclear factor-kappa B ; RANK-L : receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand.(2)

2. Aspects clinico-biologiques

Sur le plan biologique et clinique, la prolifération de plasmocytes clonaux au sein de la moelle osseuse hématopoïétique et les modifications du microenvironnement médullaire ont de multiples conséquences.

Les plasmocytes clonaux en prolifération sécrètent, dans 98% des cas, une immunoglobuline monoclonale complète, principalement une IgG ou une IgA, ou des chaînes légères libres d'immunoglobulines monotypiques, principalement de type κ , en excès qui sont détectables dans le sang (Figure 22) et/ou dans les urines (4–9,66).

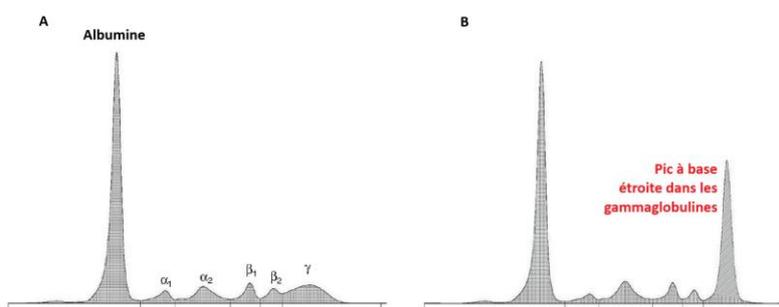


Figure 22 : Electrophorèse des protéines sériques (EPS) : A. EPS normale ; B. EPS objectivant un pic dans les gammaglobulines nécessitant la réalisation d'une immunofixation afin de confirmer le caractère monoclonal de l'immunoglobuline sécrétée et d'identifier son isotype (type de la chaîne lourde et de la chaîne légère). D'après (5,6,9,70).

En parallèle, un déficit immunitaire humoral s'installe par diminution de la sécrétion des immunoglobulines polyclonales, encore appelée immunoparésie, responsable d'une majoration du risque infectieux (4,5,7–9,66).

En raison de l'envahissement spatial de la moelle osseuse hématopoïétique par les plasmocytes clonaux et de la modification du microenvironnement médullaire, l'érythropoïèse physiologique ne peut plus s'effectuer correctement provoquant ainsi une anémie normochrome, normocytaire ou macrocytaire et arégénérative avec syndrome anémique

(pâleur, asthénie, dyspnée, tachycardie) (4–7,9,66). Les autres lignées, thrombocytaire et leucocytaires, sont le plus souvent respectées (5,6).

L'hyperactivation des ostéoclastes et l'inhibition des ostéoblastes provoquent une résorption osseuse excessive à l'origine de lésions ostéolytiques (*Figure 23 et Figure 24*), de douleurs osseuses, de fractures pathologiques spontanées ou de faible cinétique, avec un risque de compression médullaire au niveau rachidien, et d'une hypercalcémie asymptomatique ou symptomatique (asthénie, soif intense, syndrome polyuro-polydipsique, syndrome confusionnel, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, douleur thoracique et troubles du rythme cardiaque) (4–9,66).



Figure 23 : Radiographie crânienne de face avec multiples lacunes ou géodes à l'emporte-pièce sans liseré condensant en rapport avec des lésions myélomateuses multiples.(66)



Figure 24 : Tomodensitométrie lombaire avec lyse étagée des corps vertébraux de L3, L4 et L5.(66)

En conséquence de l'élimination urinaire d'une quantité excessive de chaînes légères libres, encore appelée protéinurie de Bence Jones, il apparaît une insuffisance rénale qui résulte de la précipitation des chaînes légères libres dans la lumière de tubules rénaux à l'origine d'une néphropathie à cylindres myélomateux, encore appelée tubulopathie myélomateuse (4–7,9,66). Cette insuffisance rénale est également favorisée par l'hypercalcémie (4–6,9,66).

D. Diagnostic, pronostic et prise en charge du myélome multiple, de ses états pré-néoplasiques, du plasmocytome et de la leucémie à plasmocytes

Le myélome multiple est systématiquement précédé d'un état précancéreux asymptomatique correspondant soit à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou "MGUS" en anglais pour "*monoclonal gammopathy of undetermined significant*") soit à un myélome multiple asymptomatique encore qualifié d'indolent ou de latent (ou "SMM" en anglais pour "*smoldering myeloma multiple*") (2,4–8,10,69–72).

1. La gammopathie monoclonale de signification indéterminée

La GMSI est caractérisée par la présence d'une protéine monoclonale en excès détectable dans le sang en l'absence d'un retentissement organique ou fonctionnel associé (65,73–76).

Il existe différentes GMSI qui sont les suivantes : la GMSI à non IgM (le plus souvent à IgG ou à IgA), la GMSI à IgM et la GMSI à chaînes légères (7,8,70–72,77,78).

Concernant la GMSI à non IgM, et selon l'IMWG (*International Myeloma Working Group*), son diagnostic repose sur la présence concomitante de trois critères qui sont les suivants : la détection à l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) d'un pic monoclonal d'immunoglobuline à une concentration inférieure à 30g/l (ou < 3g/dl), la présence au myélogramme d'une plasmocytose médullaire inférieure à 10% et l'absence de preuve de lésions d'organes (absence des critères CRAB), c'est-à-dire que la calcémie, la fonction rénale et l'hémoglobine au bilan biologique sont normales et qu'il n'existe pas d'atteinte osseuse,

notamment de lésion ostéolytique, à l'imagerie (4–9,66,70–72,77–81) (*Tableau 2*). Les critères diagnostiques des autres GMSI sont également résumés dans le *Tableau 2* (4–9,66,70–72,77–80).

D'après la littérature, la GMSI touche entre 3% et 5% de la population générale à partir de 50 ans et son incidence augmente avec l'âge (2,6–8,71,79,80).

Le risque moyen d'évolution d'une GMSI vers un myélome multiple symptomatique est estimé à 1% par an (7–9,65,66,70–72,76,79,80). Néanmoins, différents niveaux de risque (faible, intermédiaire-faible, intermédiaire-élevé et élevé) sont définis en fonction de la présence ou non de facteurs pronostiques défavorables (5,70,75) (*Tableau 2*). En effet, les GMSI principalement concernées par le risque de progression vers un myélome multiple symptomatique sont les GMSI à non IgM et les GMSI à chaînes légères (6,71,81). Par ailleurs, le risque est d'autant plus élevé que l'immunoglobuline monoclonale sécrétée est d'un autre isotype que l'IgG, que la concentration plasmatique de l'immunoglobuline monoclonale est élevée (> 15g/l ou > 1,5g/dl) et que le rapport des chaînes légères libres sériques κ/λ est anormal (5,9,70,71,75,79) (*Tableau 2*).

La prise en charge de la GMSI repose sur une surveillance médicale clinique, biologique, voire par imagerie, régulière et prolongée dont la fréquence et la nature des examens complémentaires sont adaptées au risque estimé de progression vers un myélome multiple symptomatique (6,9,66,70,71,74,79).

Tableau 2 : Diagnostic, facteurs pronostics et niveaux de risque de progression vers le myélome multiple des GMSI*. D'après (5–9,66,70–72,77,78,80).

GMSI* à non IgM	GMSI* à IgM	GMSI* à chaînes légères
CRITERES DIAGNOSTIQUES		
<p style="text-align: center;"><u>Présence des 3 critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pic monoclonal sérique (type non-IgM) < 30g/l ou < 3g/dl - Plasmocytes clonaux médullaires < 10% - Absence d'atteinte des organes cibles imputable à la prolifération plasmocytaire telle qu'une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie et/ou des lésions osseuses (absence de critères CRAB**) 	<p style="text-align: center;"><u>Présence des 3 critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pic monoclonal sérique (IgM) < 30g/l ou < 3g/dl - Lymphoplasmocytose médullaire < 10% - Absence de signe d'anémie, de symptômes constitutionnels, d'hyperviscosité, de lymphadénopathie ou d'hépatosplénomégalie pouvant être attribués au trouble lymphoprolifératif sous-jacent. 	<p style="text-align: center;"><u>Présence de l'ensemble des critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rapport des chaînes légères libres sériques (κ/λ) < 0,26 ou > 1,65 - Augmentation du niveau de la chaîne légère impliquée appropriée : <ul style="list-style-type: none"> • \nearrow° de la chaîne légère libre sérique κ chez les patients avec un ratio > 1,65 • \nearrow° de la chaîne légère libre sérique λ chez les patients avec un ratio < 0.26 - Absence d'expression de la chaîne lourde d'immunoglobuline à l'immunofixation - Absence d'atteinte des organes cibles imputable à la prolifération plasmocytaire telle qu'une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie et/ou des lésions osseuses (absence de critères CRAB**) - Plasmocytes clonaux médullaires <10% - Protéinurie monoclonale <500mg/24 heures
<p style="text-align: center;"><u>Critères CRAB**</u> (preuves de lésions des organes terminaux attribuables au trouble prolifératif plasmocytaire sous-jacent)</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Hypercalcémie</u> : calcium sérique > 2,75 mM (ou > 11 mg/dl) ou calcium sérique augmenté d'au moins 0,25 mM (ou d'au moins 1 mg/dl) au-delà de la limite supérieure de la normale ; - <u>Insuffisance rénale</u> : créatininémie > 177μM (ou > 2 mg/dl) ou DFG < 40 ml/min ; - <u>Anémie</u> : Hb < 10 g/dl ou Hb diminuée d'au moins 2 g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale ; - \geq 1 <u>Lésion ostéolytique</u> à la radiographie du squelette, à la TDM ou au TEP-scanner. 		
FACTEURS PRONOSTIQUES DEFAVORABLES	NIVEAUX DE RISQUE DE PROGRESSION VERS UN MYELOME MULTIPLE SYMPTOMATIQUE	
<ul style="list-style-type: none"> - Isotype autre qu'IgG et/ou - Pic d'Ig > 15 g/l ou > 1,5 g/dl et/ou - Rapport des chaînes légères libres sériques (κ/λ ou clonale/non clonale) anormal. 	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ <u>Risque faible</u> = 0 facteur pronostique défavorable (5% à 20 ans) ⇒ <u>Risque intermédiaire</u> = 1-2 facteurs pronostiques défavorables (20-40% à 20 ans) <ul style="list-style-type: none"> • <u>Risque intermédiaire-faible</u> = 1 facteur pronostique défavorable • <u>Risque intermédiaire-élevé</u> = 2 facteurs pronostiques défavorables ⇒ <u>Risque élevé</u> = 3 facteurs pronostiques défavorables (60% à 20 ans) 	

* GMSI = **G**ammapathie **M**onoclonale de **S**ignification **I**ndéterminée ;**CRAB = hyper**C**alcemia, **R**enal insufficiency, **A**nemia, and **B**one lesions

2. Le myélome multiple asymptomatique, indolent ou latent

Le myélome multiple indolent correspond à un stade d'évolution intermédiaire entre la GMSI et le myélome multiple symptomatique (2,6–8,70,71,78,81,82).

Selon l'IMWG, son diagnostic repose sur la présence concomitante de deux critères : la détection à l'EPS d'un pic monoclonal d'IgG ou d'IgA à une concentration supérieure ou égale à 30g/l (ou \geq 3g/dl) ou la présence de chaînes légères libres urinaires à une concentration supérieure ou égale à 500 mg/24h et/ou la présence au myélogramme d'une plasmocytose médullaire évaluée entre 10% et 60%, associée(s) à l'absence de critères CRAB, de caractéristiques précoces de myélome multiple symptomatique, encore appelées critères SLiM, et d'amylose (5,7,8,65,70,72,78,81–83). Les critères diagnostiques du myélome indolent, les critères CRAB et les critères SLiM sont détaillés dans le Tableau 3.

Le myélome multiple indolent touche environ 0,5% de la population générale à partir de 40 ans (7).

Le risque moyen de progression d'un myélome indolent vers un myélome multiple symptomatique est évalué à 10% par an dans les cinq premières années de suivi, 3% par an durant les 5 années suivantes puis entre 1% et 2% par an lors de la décennie suivante (2,5,7,8,65,66,70–72,82). Néanmoins, le niveau de ce risque dépend de la présence ou non de facteurs pronostiques défavorables (5,70,83,84). Par exemple, la présence d'un ou de plusieurs critères "02/20/20" (Tableau 3), élaborés par la Mayo Clinic, permet d'identifier les myélomes multiples indolents à plus haut risque de progresser vers un myélome multiple symptomatique dans les 24 mois, voire dans les 12 à 18 mois, suivant le diagnostic (70,82–85). La présence de certaines anomalies cytogénétiques majorent également ce risque (5,7,8,70,82) (Tableau 3).

La prise en charge thérapeutique dépend de l'estimation du niveau de risque de progression du myélome multiple indolent vers un myélome multiple symptomatique (5,70,71,85). En l'absence de facteur pronostique défavorable, la prise en charge repose sur une surveillance médicale régulière et prolongée à la fois clinique, biologique voire par imagerie (5,6,70). Dès l'apparition d'au moins un facteur pronostique défavorable, en sus de la surveillance médicale régulière, l'introduction d'un traitement précoce est discutée dans le but de prévenir l'apparition de lésions d'organes (7,70,83–85).

Tableau 3 : Critères diagnostiques, facteurs pronostiques défavorables et prise en charge du myélome multiple indolent. D'après (5,7,8,70,72,78,81-85).

MYELOME MULTIPLE ASYMPTOMATIQUE, INDOLENT OU LATENT	
CRITERES DIAGNOSTIQUES	<p>Présence des 2 critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) $\geq 30\text{g/l}$ ou $\geq 3\text{g/dl}$ ou Protéinurie monoclonale $\geq 500\text{ mg/24h}$ et/ou plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ et $< 60\%$ - Absence de critères CRAB*, absence de critère SLiM**, absence d'amylose <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p style="text-align: center;"><u>EVENEMENTS DEFINISSANT LE MYELOME MULTIPLE SYMPTOMATIQUE</u></p> <p>Critères CRAB* (preuves de lésions des organes terminaux attribuables au trouble prolifératif plasmocytaire sous-jacent) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Hypercalcémie</u> : calcium sérique $> 2,75\text{ mM}$ (ou $> 11\text{ mg/dl}$) ou calcium sérique augmenté d'au moins $0,25\text{ mM}$ (ou d'au moins 1 mg/dl) au-delà de la limite supérieure de la normale ; - <u>Insuffisance rénale</u> : créatininémie $> 177\text{ }\mu\text{M}$ (ou $> 2\text{ mg/dl}$) ou DFG $< 40\text{ ml/min}$; - <u>Anémie</u> : Hb $< 10\text{ g/dl}$ ou Hb diminuée d'au moins 2 g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale ; - ≥ 1 <u>Lésion ostéolytique</u> à la radiographie du squelette, à la TDM ou au TEP-scanner. <p>Critères SLiM** (caractéristiques précoces de myélome multiple symptomatique, biomarqueurs de malignité) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasmocytose médullaire $\geq 60\%$ - Rapport des chaînes légères libres sériques $\kappa/\lambda \geq 100$ - > 1 lésion focale $\geq 5\text{ mm}$ à l'IRM </div>
FACTEURS PRONOSTIQUES D'FAVORABLES	<p>Présence d'au moins un des critères « 02/20/20 » :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pic monoclonal $\geq 2\text{g/dl}$ (ou $\geq 20\text{g/l}$) et/ou - Rapport des chaînes légères libres $\kappa/\lambda \geq 20$ et/ou - Plasmocytose médullaire $\geq 20\%$. <p>+/- Présence d'anomalies cytogénétiques telles que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - t(4 ;14), - t(14 ;16), - gain 1q, - del17p, - del13q/monosomie 13
PRISE EN CHARGE	<p style="text-align: center;">Selon l'estimation du niveau de risque de progression vers un myélome multiple symptomatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - surveillance clinique, biologique et par imagerie de manière régulière et prolongée ou - surveillance médicale régulière et discussion de l'introduction d'un traitement précoce

*CRAB = hyperCalcemia, Renal insufficiency, Anemia, and Bone lesions ;

** SLiM = Sixty, Light, Magnetic resonance imaging

3. Le myélome multiple symptomatique

a. *Circonstances de découverte et critères diagnostiques*

La découverte d'un myélome multiple peut être fortuite lors de la réalisation d'un bilan de santé chez un patient asymptomatique, elle peut résulter de l'exploration de manifestations clinico-biologiques de la pathologie (altération de l'état général, syndrome anémique, douleurs osseuses touchant principalement le squelette axial, fractures, hypercalcémie, insuffisance rénale, infections à répétition, etc.) ou survenir lors du suivi régulier d'une GMSI ou d'un myélome multiple indolent (2,4–6,9,66).

Selon l'IMWG, le diagnostic de myélome multiple symptomatique repose sur l'association de deux critères : la présence au myélogramme d'une plasmocytose médullaire supérieure ou égale à 10% ou la présence d'un plasmocytome osseux ou extramédullaire prouvé histologiquement par biopsie, associée à la présence d'un ou de plusieurs événements définissant le myélome multiple symptomatique, c'est-à-dire qu'au moins un critère CRAB et/ou au moins un critère SLiM est présent (4–8,65,72,77,78,81) (*Tableau 4*).

Tableau 4 : Critères diagnostiques du myélome multiple symptomatique. D'après (4–8,65,72,77,78,81).

MYELOME MULTIPLE SYMPTOMATIQUE	
CRITERES DIAGNOSTIQUES	<p>Présence des 2 critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ ou Plasmocytome osseux ou extramédullaire prouvé à la biopsie - Présence d'un ou de plusieurs évènements définissant le myélome <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;"><u>EVENEMENTS DEFINISSANT LE MYELOME MULTIPLE SYMPTOMATIQUE</u></p> <p>Critères CRAB* (preuves de lésions des organes terminaux attribuables au trouble prolifératif plasmocytaire sous-jacent) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Hypercalcémie</u> : calcium sérique $> 2,75$ mM (ou > 11 mg/dl) ou calcium sérique augmenté d'au moins $0,25$ mM (ou d'au moins 1 mg/dl) au-delà de la limite supérieure de la normale ; - <u>Insuffisance rénale</u> : créatininémie $> 177\mu\text{M}$ (ou > 2 mg/dl) ou DFG < 40 ml/min ; - <u>Anémie</u> : Hb < 10 g/dl ou Hb diminuée d'au moins 2 g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale ; - ≥ 1 <u>Lésion ostéolytique</u> à la radiographie du squelette, à la TDM ou au TEP-scanner. <p>Critères SLiM** (caractéristiques précoces de myélome multiple symptomatique, biomarqueurs de malignité) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasmocytose médullaire $\geq 60\%$ - Rapport des chaînes légères libres sériques $\kappa/\lambda \geq 100$ à condition que : <ul style="list-style-type: none"> • la chaîne légère libre impliquée (κ ou λ) soit ≥ 100 mg/L et que • la protéine monoclonale urinaire soit ≥ 200 mg/24 h - > 1 lésion focale ≥ 5 mm à l'IRM </div>

*CRAB = hyperCalcemia, Renal insufficiency, Anemia, and Bone lesions ;

** SLiM = Sixty, Light, Magnetic resonance imaging

b. Critères pronostiques

Afin de guider la prise en charge thérapeutique, l'évaluation de la survie globale d'un patient nouvellement diagnostiqué d'un myélome multiple symptomatique est effectuée en prenant en compte les caractéristiques cliniques du patient, telles que l'âge et la présence ou non de comorbidités, et en utilisant des scores pronostiques (4–8).

L'ISS (*International Staging System*), établi par l'IMWG en 2005, permet de déterminer trois stades de myélome multiple selon deux éléments biologiques reflétant la masse tumorale et la fonction rénale (4–8,72,86) (*Tableau 5*). Il s'agit de l'albuminémie et de la bêta-2-microglobulinémie, dont la diminution et l'augmentation sont respectivement signes de mauvais pronostic (4–6,8,72,86) (*Tableau 5*).

En 2015, le R-ISS (*Revised ISS*), élaboré à partir d'une première révision de l'ISS, détermine trois stades de myélome multiple en fonction des résultats de l'ISS, du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) et de la présence ou non d'anomalies cytogénétiques dites "à haut risque" au sein des plasmocytes tumoraux (4–8,72,78,86,87) (*Tableau 5*).

Enfin en 2022, dans le but de distinguer la survie globale des patients classés dans la catégorie "Ni R-ISS I Ni R-ISS III", une seconde révision du score pronostique par l'EMN (*European Myeloma Network*) donne lieu au R2-ISS (*Second Revision of the ISS*). Ce dernier, basé sur un système de points en fonction des résultats de l'ISS, du taux sérique de LDH et de la présence de certaines anomalies cytogénétiques au sein des plasmocytes tumoraux, permet de distinguer quatre groupes de risque (5,87) (*Tableau 5*).

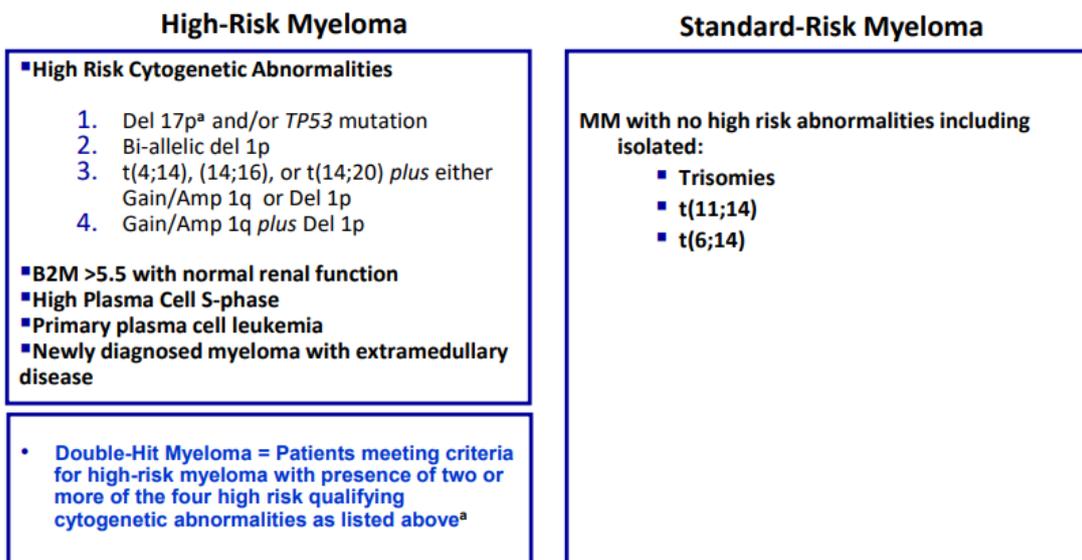
Tableau 5 : Scores pronostiques du myélome multiple symptomatique. D'après (4–8,72,86,87).

ISS (International Staging System)				
Stades	Critères pronostiques			Survie médiane
ISS I	Béta-2-microglobulinémie < 3,5 mg/l ET Albuminémie ≥ 35g/l			62 mois
ISS II	Ni ISS I Ni ISS III : - Béta-2-microglobulinémie < 3,5 mg/l ET Albuminémie < 35g/l OU - Béta-2-microglobulinémie > 3,5 mg/l et < 5,5 mg/l sans tenir compte de l'albuminémie			44 mois
ISS III	Béta-2-microglobulinémie ≥ 5,5 mg/l			29 mois
R-ISS (Revised International Staging System)				
Stades	Critères pronostiques			Survie à 5 ans
R-ISS I	ISS I ET Absence d'anomalie cytogénétique à haut risque ET Taux de LDH* normal			82 %
R-ISS II	Ni R-ISS I Ni R-ISS III			62 %
R-ISS III	ISS III ET Présence d'anomalie(s) cytogénétique(s) à haut risque (t(4 ;14), t(14 ;16), del(17p)) ET/OU Taux élevé de LDH*			40%
R2-ISS (Second Revision of the International Staging System)				
Facteurs	Cotation	Score Total	Groupes de risque	Survie médiane
ISS II	1	0	Faible	Non atteinte
ISS III	1.5	0,5-1	Intermédiaire Faible	109 mois
Taux de LDH élevé	1			
del(17p)	1	1,5-2,5	Intermédiaire Haut	68 mois
t(4;14)	1			
Gain 1q	0,5	3-5	Haut	38 mois

*LDH : Lactate déshydrogénase

Par ailleurs, une autre classification élaborée par la Mayo Clinic, mise à jour en octobre 2024, permet également de stratifier le risque du myélome multiple symptomatique en deux catégories : les myélomes multiples dits "à risque standard" et ceux dits "à haut risque", en fonction de différents critères dont la présence de certaines anomalies cytogénétiques (7,88) (Figure 25). Cette stratification du risque permet d'adapter la prise en charge thérapeutique (7,88).

mSMART 4.0: Classification of Active MM



^a del(17p) threshold to consider high risk is if the abnormality is detected in $\geq 20\%$ of clonal plasma cells

^b For example, presence of Del 17p (high risk qualifying cytogenetic abnormality) plus both t(4;14) and Del 1p (second additional high risk qualifying abnormality)

V 4.0 //last reviewed Oct 2024

Figure 25 : Classification de la stratification du risque de myélome multiple par la Mayo Clinic (mSMART). (88)

c. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de myélome multiple symptomatique associe des traitements antitumoraux à visée curative et des traitements symptomatiques et préventifs des complications, à la fois secondaires à la pathologie et iatrogènes, telles que l'anémie, les douleurs et les lésions osseuses, l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, les infections, le risque thrombo-embolique et la neuropathie (4–7).

En ce qui concerne la prise en charge antitumorale, cette dernière repose sur des protocoles thérapeutiques adaptés au cas par cas en fonction du terrain du patient (âge, comorbidités, index de performance de l'OMS), de la stratification du risque du myélome multiple établie selon les scores pronostiques et la classification précédemment décrits ainsi que sur l'avis du patient (4,6–8,72,78).

L'un des traitements de première ligne est la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (CSH) (4,5,7,8,67,72,78). Si le patient y est cliniquement éligible, le protocole thérapeutique débute par une thérapie d'induction avec l'administration, en plusieurs cycles, d'une quadrithérapie composée d'un anticorps monoclonal (exemple : Daratumumab), d'un agent immunomodulateur (exemple : Lénalidomide ou Revlimid®), d'un inhibiteur du protéasome (exemple : Bortézomib ou Velcade®) et d'un corticostéroïde (exemple : Dexaméthasone) afin de réduire la charge tumorale (4,5,7,8,67,72) (*Figure 26*). Il s'en suit le prélèvement de CSH périphériques (8). Puis, en fonction de la stratification du risque du myélome multiple, de la tolérance et de la réponse aux traitements, soit le patient bénéficie de la greffe puis d'un traitement d'entretien, soit il bénéficie d'une prolongation de

la thérapie d'induction puis d'un traitement d'entretien jusqu'à l'apparition de la première rechute, moment où l'autogreffe des CSH sera réalisée (5,7,8,72) (Figure 26).

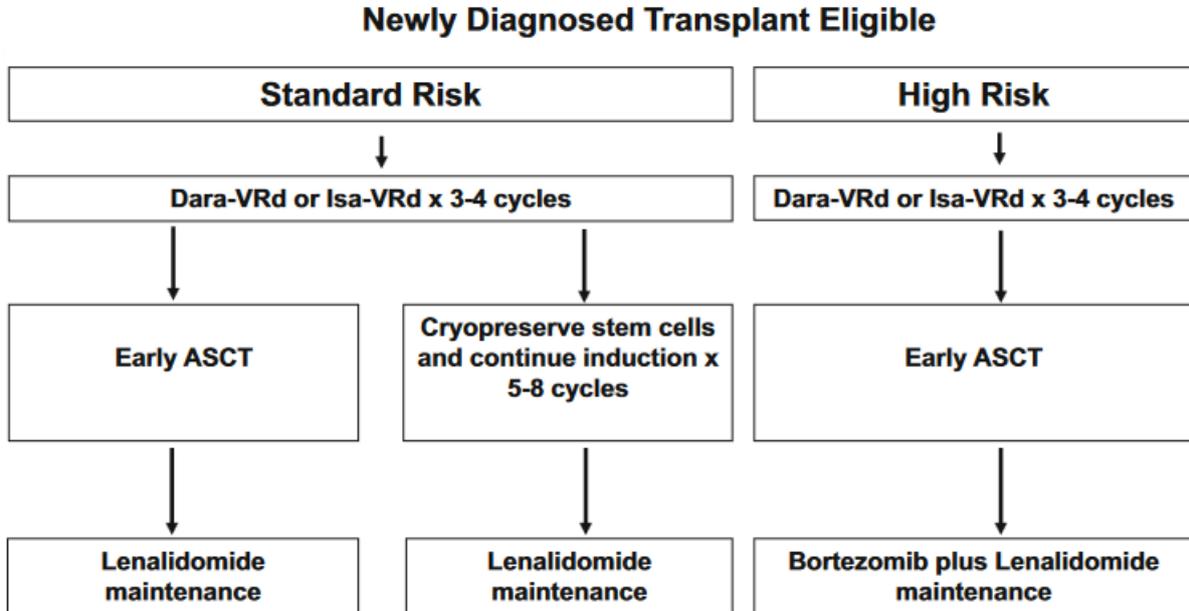


Figure 26 : Approche la plus courante du traitement du myélome multiple symptomatique nouvellement diagnostiqué chez les patients éligibles à la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. Dara-VRd : daratumumab, bortezomib, légalidomide, dexaméthasone ; Isa-VRd : isatuximab, bortezomib, légalidomide, dexaméthasone ; ASCT : Autologous Stem Cell Transplantation.(7)

Si le patient, en raison de son âge et/ou de comorbidités, n'est pas éligible à l'autogreffe de CSH, le protocole thérapeutique adopté consiste en l'administration d'une tri- ou d'une quadrithérapie, selon la stratification du risque et de l'état de fragilité du patient, composée d'un agent immunomodulateur, d'un inhibiteur du protéasome et/ou d'un anticorps monoclonal et d'un corticostéroïde (4,5,7,8,72) (Figure 27). Il s'en suit un traitement d'entretien (7,72) (Figure 27).

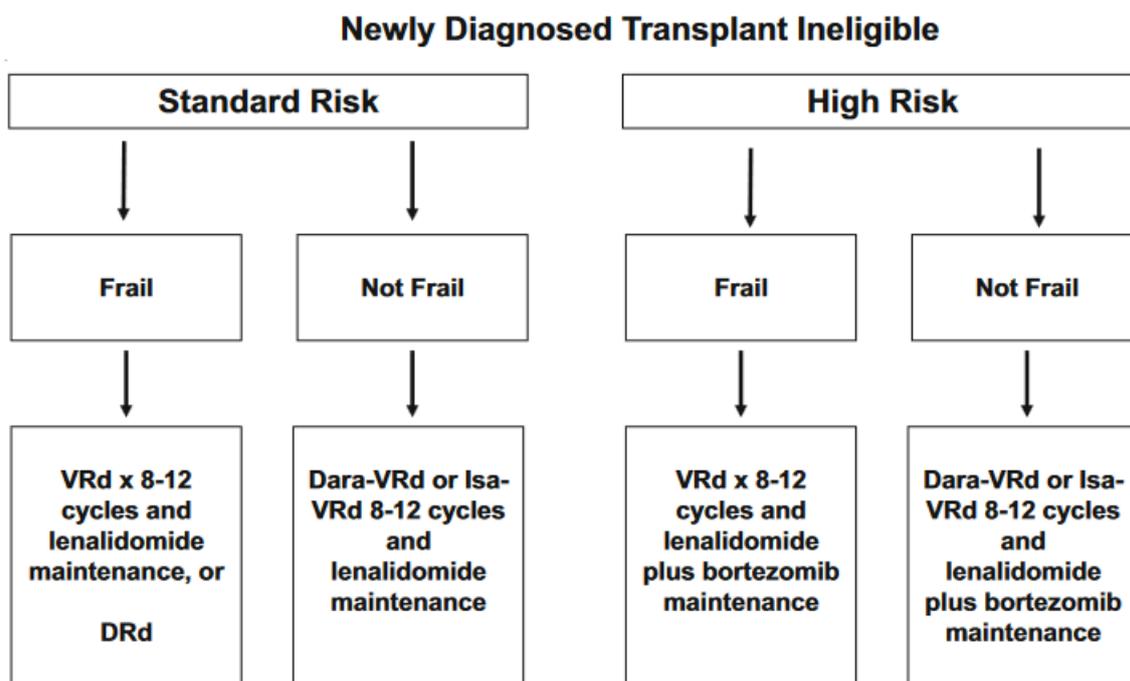
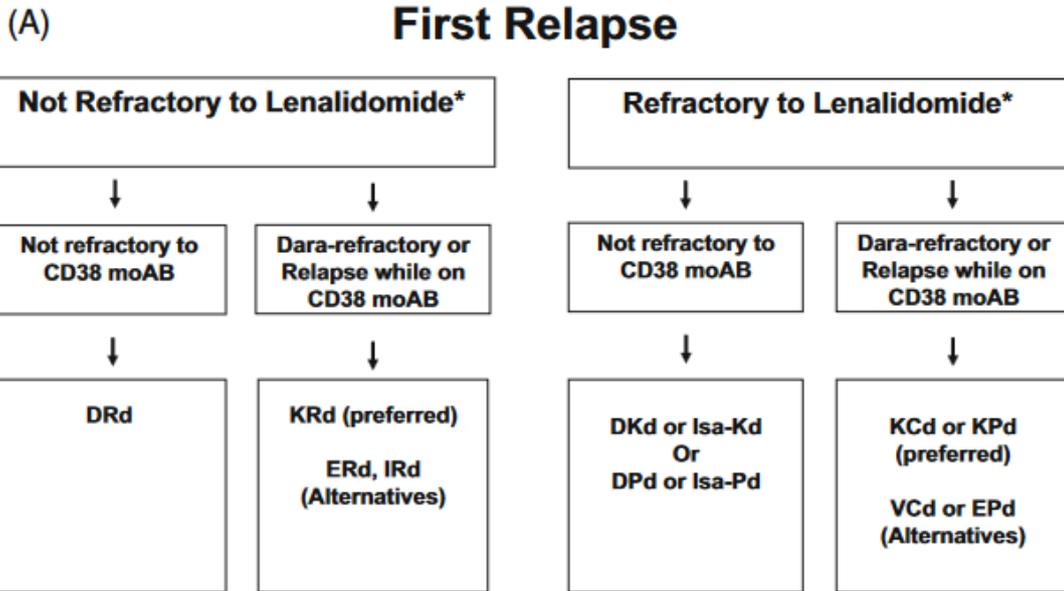


Figure 27: Approche la plus courante du traitement du myélome multiple symptomatique nouvellement diagnostiqué chez les patients non éligibles à la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques autologues. VRd : bortezomib, légalidomide, dexaméthasone ; DRd : daratumumab, légalidomide, dexaméthasone ; Dara-VRd : daratumumab, bortezomib, légalidomide, dexaméthasone ; Isa-VRd : isatuximab, bortezomib, légalidomide, dexaméthasone.(7)

Malgré la mise en place d'un traitement, l'évolution de la maladie est rythmée par des périodes de rémissions entrecoupées de rechutes (2,4–8). Le choix du schéma thérapeutique en cas de rechute est complexe et dépend de plusieurs facteurs tels que la durée de la précédente rémission, la réponse aux traitements antérieurs, l'agressivité de la rechute et l'index de performance de l'OMS (5–8). Les options thérapeutiques comprennent l'autogreffe de CSH selon certaines conditions, une trithérapie avec au moins deux nouveaux médicaments auxquels le patient n'est pas réfractaire parmi les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs du protéasome et les agents immunomodulateurs voire le recours à l'immunothérapie par cellules T à récepteur d'antigène chimérique (*CAR-T cells*) ou à des anticorps bispécifiques (4,5,7,8,72) (Figure 28).



*Consider salvage ASCT in patients eligible for ASCT who have not had transplant before;
Consider 2nd auto SCT if eligible and had >36 months response duration with maintenance to first ASCT; Consider cilta-cel if high risk and poor response to quadruplet based initial therapy.

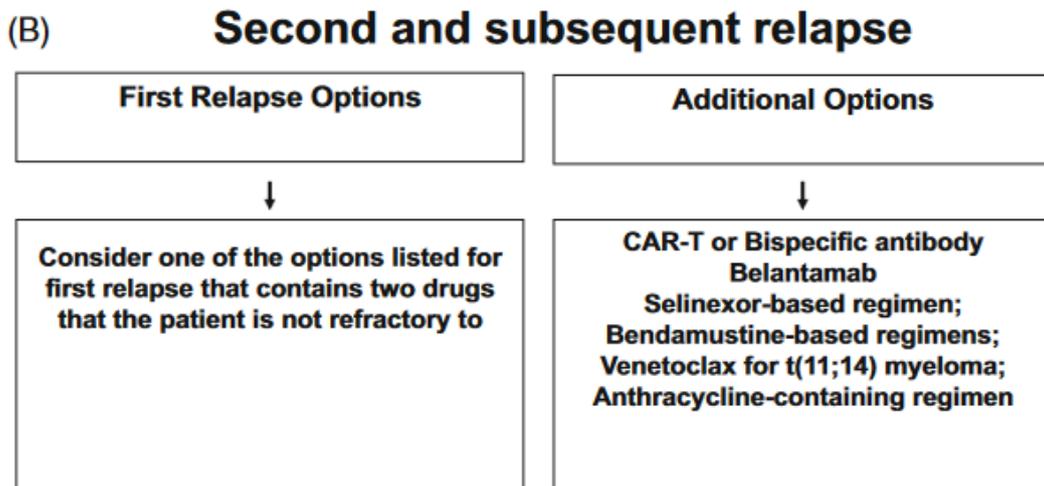


Figure 28 : Options thérapeutiques proposées pour la prise en charge du myélome multiple en première rechute (A) et à partir de la deuxième rechute (B). DRd : daratumumab, lenalidomide, dexaméthasone ; KRd : carfilzomib, lenalidomide, dexaméthasone ; ERd : Elotuzumab, lenalidomide, dexaméthasone ; IRd : ixazomib, lenalidomide, dexaméthasone ; DKd : daratumumab, carfilzomib, dexaméthasone ; Isa-Kd : isatuximab, carfilzomib, dexaméthasone ; DPd : daratumumab, pomalidomide, dexaméthasone ; Isa-Pd : isatuximab, pomalidomide, dexaméthasone ; KCd : carfilzomib, cyclophosphamide, dexaméthasone ; KPd : carfilzomib, pomalidomide ; VCd : bortezomib, cyclophosphamide, dexaméthasone ; EPd, Elotuzumab, pomalidomide, dexaméthasone ; ASCT : autologous stem cell transplantation.(7)

Les recherches dans le domaine de la prise en charge thérapeutique du myélome multiple se poursuivent car, malgré les avancées thérapeutiques ayant permis d'améliorer la survie des patients, le myélome multiple demeure incurable (5–8,66,72).

4. Le plasmocytome solitaire

Le plasmocytome solitaire correspond à une prolifération de plasmocytes tumoraux de localisation unique qui peut être osseuse ou extra-osseuse, encore qualifiée d'extramédullaire, lorsqu'elle touche les tissus mous (3,5,8,9,12,66,78).

Il s'agit d'une pathologie rare et la forme osseuse est plus fréquente que celle extramédullaire (5,8,9).

Cliniquement, un patient atteint d'un plasmocyte solitaire peut présenter des symptômes en lien avec le syndrome de masse tumorale, néanmoins, il ne présente pas d'autre lésion du squelette, en dehors de la lésion unique primaire si cette dernière est osseuse, ni d'atteinte d'organe attribuable au trouble plasmocytaire sous-jacent, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de critères CRAB (3,5,8,77,78). Par ailleurs, la moelle osseuse peut être le siège d'une infiltration par les plasmocytes tumoraux, qui reste néanmoins inférieure à 10%, ou en être totalement exempte (5,8,77). Les critères diagnostiques du plasmocytome solitaire, avec ou sans atteinte médullaire minime, sont présentés dans le Tableau 6.

Le plasmocytome solitaire est susceptible d'évoluer vers un myélome multiple avec un risque plus élevé pour la forme osseuse ou s'il existe une atteinte médullaire minime (3,5,9,66,78).

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur la radiothérapie associée à une surveillance médicale clinique, biologique et par imagerie régulière (3,9,66,78).

Tableau 6 : Critères diagnostiques du plasmocytome solitaire. D'après (7,8,77,78).

CRITERES DIAGNOSTIQUES DU PLASMOCYTOME SOLITAIRE	
Plasmocytome solitaire	<p><u>Présence des 4 critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lésion unique osseuse ou d'un tissu mou prouvée par biopsie avec présence de plasmocytes clonaux - Moelle osseuse normale sans signe de cellules plasmocytes clonaux - Normalité de l'examen du squelette, de l'IRM (ou de la TDM) de la colonne vertébrale et du bassin, à l'exception de la lésion primaire - Absence d'atteinte des organes cibles imputable à la prolifération plasmocytaire telle qu'une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie et/ou des lésions osseuses (absence de critères CRAB*)
Plasmocytome solitaire avec atteinte médullaire minime	<p><u>Présence des 4 critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lésion unique osseuse ou d'un tissu mou prouvée par biopsie avec présence de plasmocytes clonaux - Plasmocytose médullaire < 10% - Normalité de l'examen du squelette, de l'IRM (ou de la TDM) de la colonne vertébrale et du bassin, à l'exception de la lésion primaire - Absence d'atteinte des organes cibles imputable à la prolifération plasmocytaire telle qu'une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie et/ou des lésions osseuses (absence de critères CRAB*)

*CRAB = hyperCalcemia, Renal insufficiency, Anemia, and Bone lesions.

5. La leucémie à plasmocytes

La leucémie à plasmocytes est rare et correspond à une forme grave de myélome multiple qui peut être diagnostiquée d'emblée (leucémie à plasmocytes primaire ou *de novo*) ou peut correspondre à l'évolution clonale terminale d'un myélome multiple connu (leucémie à plasmocytes secondaire) (3,5,6,9,66,89).

Depuis 2021, son diagnostic repose sur la présence des critères diagnostiques de myélome multiple symptomatique associée à une plasmocytose sanguine supérieure ou égale à 5% au frottis sanguin (5,7).

Cliniquement, les patients présentent un tableau de leucémie aiguë avec la présence de signes généraux dont la fièvre, d'une lymphadénopathie, d'une hépatosplénomégalie et de cytopénies voire d'une pancytopenie en raison d'une insuffisance médullaire marquée (5,66,89).

Son pronostic est sombre (5,66).

E. Epidémiologie du myélome multiple

1. Incidence

D'après les données de 2022 du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et de l'Observatoire mondial du cancer, le myélome multiple représente près de 1% des nouveaux cas de cancer et entre 14% et 16% des nouveaux cas d'hémopathies malignes dans le monde, en Europe et en France (13) (*Tableau 7*). Il constitue la 3^{ème} hémopathie maligne la plus fréquente après les lymphomes non hodgkiniens (LNH) et les leucémies (13) (*Tableau 7*).

A l'échelle mondiale, le nombre de nouveaux cas de myélome multiple recensé en 2022 est plus élevé en Asie, en Europe et en Amérique du Nord par rapport aux autres continents (13) (*Figure 29*). En revanche, le taux d'incidence standardisé selon l'âge, tous sexes confondus, pour la même année, culmine en Amérique du Nord, en Océanie et en Europe (13) (*Figure 30*).

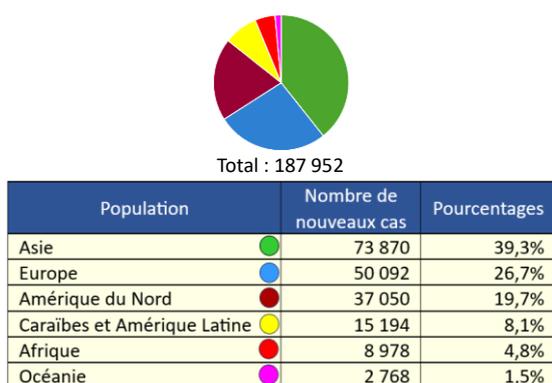


Figure 29 : Incidence du myélome multiple en valeur absolue par continent en 2022 (nombre de nouveaux cas, tous âges et sexes confondus). D'après (13).

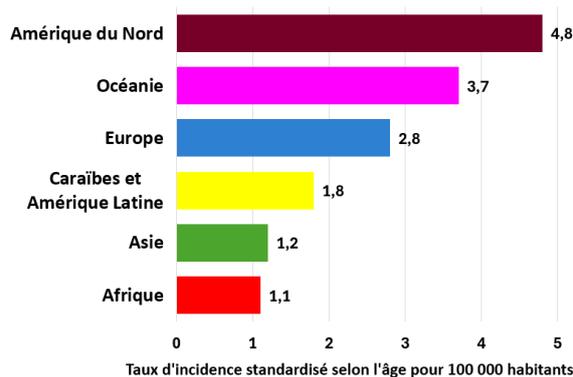


Figure 30 : Taux d'incidence standardisé selon l'âge, pour 100 000 habitants, tous sexes confondus, du myélome multiple par continent en 2022. D'après (13).

L'Europe compte 50 092 nouveaux cas de myélome multiple en 2022, soit quasiment 27% des cas incidents à l'échelle mondiale (13) (*Figure 29*). Le taux d'incidence standardisé selon l'âge, tous sexes confondus, pour la même année, est de 2,8 pour 100 000 habitants (13) (*Figure 30*).

Tableau 7 : Données épidémiologiques de 2022 du CIRC* et de l'Observatoire mondial du cancer concernant tous les cancers, les différentes hémopathies malignes et le myélome multiple dans le monde, en Europe et France. D'après (13).

	TOUS LES CANCERS	LNH**	LEUCEMIES	LYMPHOMES HODGKINIENS	MYELOME MULTIPLE			
	Nombre de nouveaux cas (valeur absolue)	Proportion des nouveaux cas parmi tous les cancers (pourcentage)	Proportion des nouveaux cas parmi les hémopathies malignes (pourcentage)	Taux de prévalence à 5 ans (nombre de cas pour 100 000 habitants)***				
MONDE	19 976 499	553 389	487 294	82 469	187 952	0,94	14,3	6,8
EUROPE	4 471 422	129 338	107 748	19 723	50 092	1,1	16,3	20,0
FRANCE	483 568	16 972	13 525	1 952	5 425	1,1	14,3	24,6

* Centre International de Recherche sur le Cancer

** Lymphomes non hodgkiniens

*** Nombre de cas encore en vie dont le myélome multiple a été diagnostiqué au cours des 5 années précédentes, pour 100 000 habitants.

En ce qui concerne la France, 5 425 nouveaux cas sont recensés en 2022, soit quasiment 11% des nouveaux cas de myélome multiple en Europe et près de 3% à l'échelle mondiale (13) (Figure 31). Le taux d'incidence standardisé selon l'âge, tous sexes confondus, est quant à lui de 3,4 pour 100 000 habitants (13) (Figure 32).

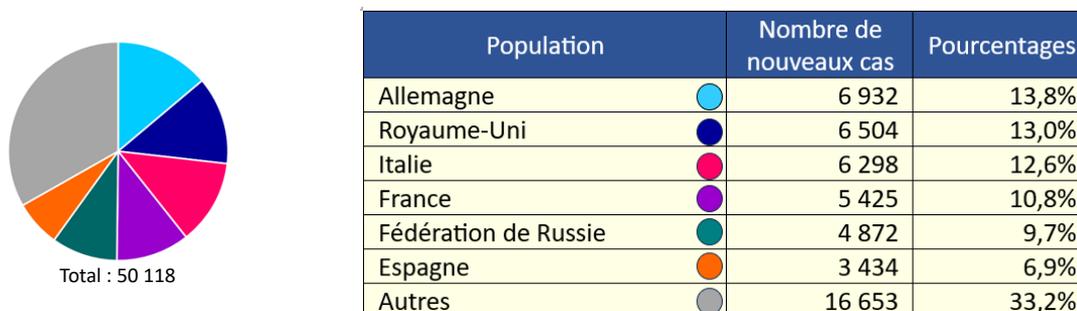


Figure 31 : Incidence du myélome multiple en valeur absolue en Europe en 2022 (nombre de nouveaux cas, tous âges et sexes confondus). D'après (13).

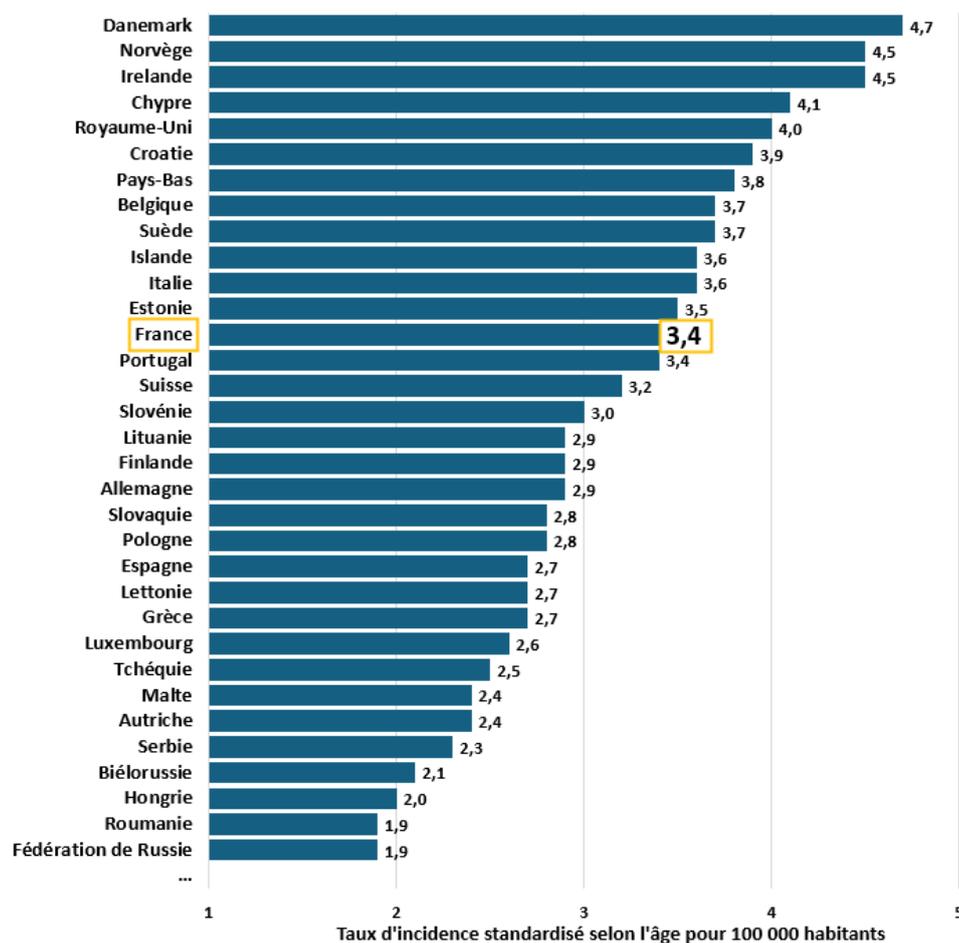


Figure 32 : Taux d'incidence standardisé selon l'âge, pour 100 000 habitants, tous sexes confondus, du myélome multiple par continent en 2022. D'après (13).

Par ailleurs, des études approfondies de l'incidence et de la mortalité de 74 localisations cancéreuses en France métropolitaine, ainsi que de leurs tendances par âge et par sexe avec une projection à court terme, sont menées tous les 5 ans par le Réseau français des registres de cancers (Francim), l'agence Santé publique France, l'Institut National du Cancer (INCa) et le service de biostatistique-bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL) (11). L'étude la plus récente a été publiée en 2019 à partir de données recueillies jusqu'en 2015 et présente l'évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer de 1990 jusqu'à 2015 et leurs estimations jusqu'en 2018 (10,11). Concernant l'incidence combinée du myélome multiple et du plasmocytome, les observations les plus anciennes datent de 1995 et une augmentation constante de celle-ci est observée chez l'homme comme chez la femme jusqu'en 2015 (10) (Figure 33). Les estimations prévoient une poursuite de cette augmentation jusqu'en 2018 (10) (Figure 33).

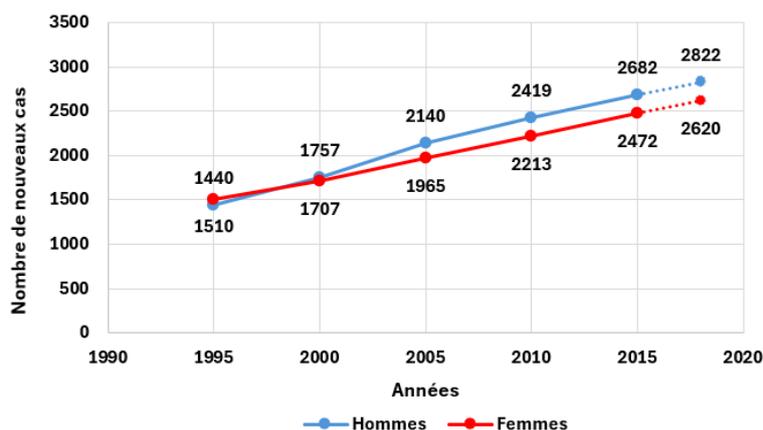


Figure 33 : Evolution de l'incidence combinée du myélome multiple et du plasmocytome, en valeur absolue, en France métropolitaine chez les hommes et chez les femmes de 1995 à 2015 et estimation de son évolution jusqu'en 2018. D'après (10).

Dans l'intervalle de ces études quinquennales, des études plus succinctes sont menées par les mêmes instances et ont pour objectif d'actualiser les données d'évolution de l'incidence des cancers les plus fréquents en France métropolitaine depuis 1990 et d'estimer leurs

incidences pour l'année en cours (11). L'étude la plus récente a été publiée en 2023 à partir de données recueillies jusqu'en 2018 et concerne 19 localisations cancéreuses, dont « l'entité du myélome-plasmocytome » (11). Une augmentation du taux d'incidence standardisé monde (TSM) du myélome multiple et du plasmocytome jusqu'en 2018 est objectivée chez les hommes et chez les femmes et qui, pour les hommes, se révèle plus importante que celle prédite par l'étude précédente (11) (Figure 34).

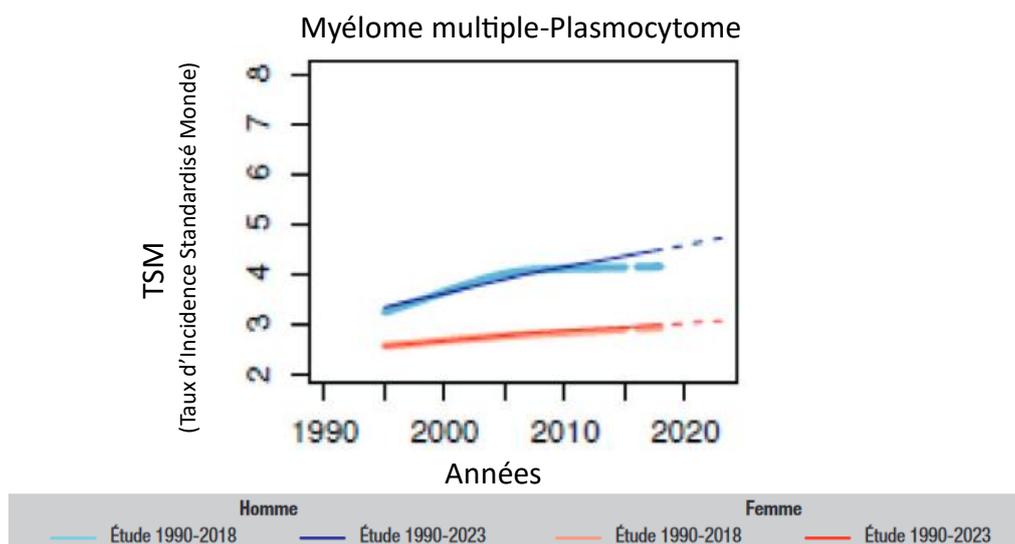


Figure 34 : Evolution du taux d'incidence standardisé monde (nombre de nouveaux cas pour 100 000 personnes-années standardisé selon l'âge en prenant comme référence la structure d'âge de la population mondiale) du myélome multiple et du plasmocytome en France métropolitaine chez l'homme et chez la femme de 1995 à 2018 et estimation de son évolution jusqu'en 2023. Les précédentes données et estimations de 1995 à 2018 sont représentées afin de permettre une meilleure visualisation de l'actualisation des tendances récentes.(11)

De plus, l'incidence du myélome multiple et du plasmocytome tend à augmenter davantage jusqu'en 2023 avec une estimation prévisionnelle de 6487 cas (3547 nouveaux cas chez les hommes, soit un TSM à 4,7 pour 100 000 personnes-années et 2940 nouveaux cas chez les femmes, soit un TSM à 3,1 pour 100 000 personnes-années) (11) (Figure 34).

Cette augmentation d'incidence entre 1995 et 2023 est évaluée à 140% chez les hommes et à 95% chez les femmes, avec respectivement 58% et 56% de ces augmentations imputables aux évolutions des facteurs démographiques tels que l'accroissement et le vieillissement de la

population, les 42% et 44% restants étant attribuables aux évolutions des facteurs de risque de survenue du myélome multiple et du plasmocytome (11).

2. Prévalence

Peu de données récentes et fiables relatives à la prévalence du myélome multiple sont disponibles. Les données de 2022 du CIRC et de l'Observatoire mondial du cancer exposent des taux de prévalence du myélome multiple à 5 ans dans le monde, en Europe et en France respectivement estimés à 6,8, 20 et 24,6 pour 100 000 habitants (13) (*Tableau 7*).

3. Mortalité

D'après les données de 2022 du CIRC et de l'Observatoire mondial du cancer, le myélome multiple est responsable de 1,2% à 1,8% des décès par cancer et de 17% à 20% des décès par hémopathies malignes dans le monde, en Europe et en France (13) (*Tableau 8*). En termes de mortalité par hémopathies malignes, le myélome multiple se situe en 3^{ème} position après les leucémies puis les LNH (13) (*Tableau 8*).

Tableau 8 : Données de 2022 du CIRC* et de l'Observatoire mondial du cancer concernant la mortalité de tous les cancers, des différentes hémopathies malignes et du myélome multiple dans le monde, en Europe et France. D'après (13).

	TOUS LES CANCERS	LNH**	LEUCEMIES	LYMPHOMES HODGKINIENS	MYELOME MULTIPLE		
	Nombre de décès (valeur absolue)	Proportion des décès parmi tous les cancers (pourcentage)	Proportion des décès parmi les hémopathies malignes (pourcentage)				
MONDE	9 743 832	250 679	305 405	22 733	121 388	1,2	17,3
EUROPE	1 986 093	51 808	63 839	3 796	31 969	1,6	21,1
FRANCE	190 612	6 073	7 387	247	3 438	1,8	20,0

* Centre International de Recherche sur le Cancer

** Lymphomes non hodgkiniens

4. Répartition selon l'âge et le sexe

Le myélome multiple survient uniquement chez l'adulte et majoritairement chez le sujet âgé (4–6,10,12,90). En effet, l'âge médian au diagnostic en France est de 72 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes (11). Le taux d'incidence augmente avec l'âge dans les deux sexes et notamment à partir de 50 ans avec une valeur maximale atteinte au-delà de 80 ans (10,11).

L'incidence du myélome multiple est légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes avec un sex-ratio qui varie entre 1,1 et 1,5 (5,7,9,12,72,90–92).

5. Survie

Une étude publiée en 2021, relative à la survie de personnes diagnostiquées d'un myélome multiple ou d'un plasmocytome en France métropolitaine entre 2010 et 2015 ou entre 1995 et 2015 et suivies jusqu'au 30 juin 2018, a été effectuée par les mêmes instances que les études d'incidence précédemment décrites (93,94). Concernant les personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015, tous sexes confondus, la survie nette standardisée selon l'âge 1 an après le diagnostic est de 86% et celle à 5 ans est de 60% (93,94). La survie nette, tous sexes confondus, à 1 an et à 5 ans est quant à elle respectivement évaluée à 83% et à 54% (93,94). Plus l'âge au diagnostic est élevé, plus cette survie nette diminue chez les hommes comme chez les femmes et quelle que soit la durée du suivi (93,94) (*Figure 35*).

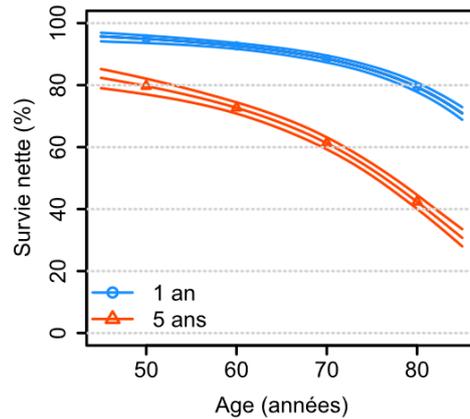


Figure 35 : Survie nette à 1 et 5 ans en fonction de l'âge au diagnostic d'un myélome multiple ou d'un plasmocytome avec intervalle de confiance à 95%, tous sexes confondus. (94)

En effet, indépendamment du sexe, la survie nette à 5 ans après un diagnostic de myélome multiple ou de plasmocytome porté à l'âge de 50 ans est de 80% et elle chute à 42% lorsque le diagnostic est porté à l'âge de 80 ans (93,94) (Figure 35). Ce constat peut être la conséquence de différents facteurs, notamment d'un stade plus avancé du néoplasme au moment du diagnostic et de la présence de comorbidités (93).

Concernant les personnes diagnostiquées entre 1995 et 2015, une amélioration de la survie nette standardisée selon l'âge à 5 ans est objectivée (93,94) (Figure 36).

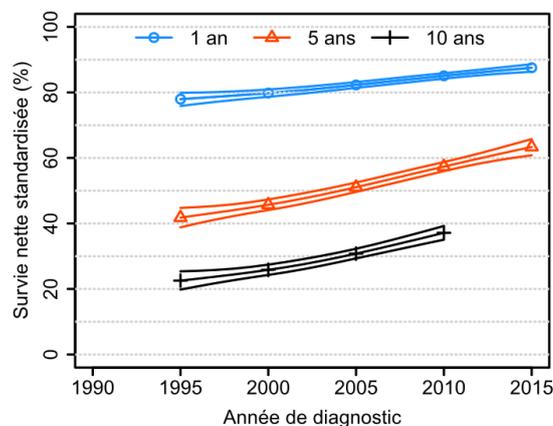


Figure 36 : Tendances de la survie nette standardisée à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic d'un myélome multiple ou d'un plasmocytome avec intervalle de confiance à 95%. (94)

En effet, elle est évaluée à 42% en 1995, à 51% en 2005 puis à 63% en 2015, probablement en raison des progrès diagnostiques et thérapeutiques effectués au cours des dernières décennies (93,94) (*Figure 36*). Par ailleurs, cette amélioration de la survie nette à 5 ans est d'autant plus importante que les personnes diagnostiquées sont relativement jeunes (93,94). En effet, une augmentation de 26% de la survie est observée entre 1995 et 2015 pour un âge au diagnostic de 50 ans ou de 60 ans (93,94).

F. Les facteurs de risque extraprofessionnels de myélome multiple

L'étiologie du myélome multiple reste inconnue. Néanmoins, des facteurs de risque sont suspectés voire identifiés. En dehors de l'âge avancé et du sexe masculin, d'autres facteurs pourraient jouer un rôle dans la genèse du myélome multiple.

1. Ethnie africaine ou afro-américaine

Il a été constaté que l'incidence du myélome multiple est multipliée par deux, voire par un facteur de l'ordre de 2,3 (90,95), chez les personnes d'ascendance africaine ou afro-américaine comparativement aux personnes d'origine caucasienne (7,10,12,96).

2. Antécédents familiaux au premier degré

Plusieurs études se sont intéressées au risque que présentent les apparentés au premier degré de sujets atteints de myélome multiple, d'hémopathie lymphoïde maligne ou de GMSI, de développer eux-mêmes un myélome multiple (75,80,97–107).

Ces études rapportent que les apparentés au premier degré d'un sujet atteint de myélome multiple présentent un risque accru et statistiquement significatif de développer un myélome multiple avec un risque multiplié par un facteur compris entre 1,7 et 4,2 (75,98–103,105–107). Concernant les apparentés au premier degré d'un sujet atteint d'hémopathie lymphoïde maligne, ce risque, également augmenté de manière statistiquement significative, est multiplié par un facteur compris entre 1,3 et 1,7 (98,107). Enfin, pour ce qui est des apparentés au premier degré d'un sujet atteint de GMSI, le risque de myélome multiple est significativement multiplié par un facteur de l'ordre de 3 (97).

Ainsi ces études rapportent l'existence d'une agrégation familiale de myélome multiple suggérant la participation d'une composante génétique héréditaire à l'étiologie du myélome multiple. Le rôle de ces antécédents familiaux est considéré comme établi (10).

3. Augmentation de l'indice de masse corporelle

Différentes études, incluant des études de cohorte prospectives, des études cas-témoins, des analyses groupées, des méta-analyses et des revues de la littérature, ont exploré l'existence potentielle d'un lien entre une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'adulte et le risque de développer un myélome multiple (76,108–130).

Ces études rapportent que le surpoids, défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) par un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m², augmente de manière statistiquement significative le risque de myélome multiple chez les hommes et chez les femmes avec un risque multiplié par un facteur compris entre 1,1 et 1,5 (110,111,113,116,118,125,127,131). D'autre part, le

Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) estime que ce risque est multiplié par un facteur de 1,2 (132).

En ce qui concerne l'obésité, définie par l'OMS par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m², ces études mettent en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple chez les hommes et chez les femmes (110,111,113,114,116,118,125,131). Ce risque est multiplié par un facteur compris entre 1,2 et 1,7, pour les études de cohorte, et entre 1,1 et 2 pour les études cas-témoins (110,111,113,114,116,118,125). Par ailleurs, le CIRC estime que ce risque est multiplié par 1,2 pour l'obésité de classe I (IMC compris entre 30 et 34,9 kg/m²) et par 1,5 pour les obésités de classe II et III (IMC respectivement compris entre 35 et 39,9 kg/m² et ≥ 40 kg/m²) (132,133).

Ainsi, par l'ensemble de ces études et l'analyse du CIRC, une association positive et statistiquement significative est observée entre l'augmentation de l'IMC et le risque de développer un myélome multiple. En outre, le CIRC confirme l'existence de preuves suffisantes chez l'Homme indiquant que l'absence d'excès d'adiposité diminue le risque de myélome multiple (132,134).

4. Autres facteurs extraprofessionnels présumés de myélome multiple

D'autres facteurs de risque de myélome multiple sont suspectés, tels qu'une stimulation chronique du système immunitaire et les troubles auto-immuns (102,108,135) .

IV. Objectif

Le présent travail a pour objectif principal d'identifier les facteurs de risque professionnels du myélome multiple qui pourraient être en lien, au moins partiellement, avec l'augmentation constante de son incidence.

V. Méthodologie

Afin de répondre à l'objectif précédemment énoncé, il a été décidé d'effectuer une synthèse de la littérature à partir de données issues d'une revue de la littérature et de l'exploration de la littérature grise.

A. Méthodologie de la revue de la littérature

1. La recherche bibliographique

Sur une période s'étendant du 1^{er} janvier 2000 au 1^{er} décembre 2024, une recherche bibliographique sur la base de données internationales *PubMed* a été réalisée avec l'algorithme suivant : ("multiple myeloma"[MeSH Terms]) AND ("occupational exposure"[Text Word]), identifiant 92 publications.

Le logiciel Zotero (6.0.30) a été utilisé pour collecter les 92 publications identifiées, comme support de lecture afin de sélectionner les publications répondant aux critères d'inclusion et d'en extraire les données recherchées, ainsi que pour générer et organiser les références bibliographiques.

2. Sélection des publications

Une première étape de lecture des titres et des résumés des 92 publications identifiées par la recherche bibliographique a donné lieu à l'exclusion de 15 articles ne répondant pas aux critères d'inclusion retenus, portant le nombre de publications sélectionnées à 77. Une seconde étape de lecture en texte intégral a été effectuée et a abouti à l'exclusion de 35 articles supplémentaires, portant le nombre final de publications éligibles et incluses dans le présent travail à 42 (*Figure 37*).

Concernant les critères d'inclusion, les publications éligibles devaient être rédigées en langues française ou anglaise, sans restriction géographique et devaient être disponibles en version intégrale à partir d'un compte étudiant de l'Universitaire de Strasbourg.

Les autres critères d'inclusion retenus étaient les suivants :

- Etudes épidémiologiques de type étude de cohorte, étude cas-témoins, méta-analyse et revue de la littérature ;
- Etudes d'incidence et/ou de mortalité du myélome multiple avec des résultats chiffrés ;
- Etudes d'incidence et/ou de mortalité de plusieurs hémopathies malignes y compris le myélome multiple, avec analyse(s) individualisée(s) et résultats chiffrés pour le myélome multiple ;
- Population étudiée constituée de sujets adultes d'au moins 18 ans ;
- Etudes portant sur les expositions professionnelles uniquement.

Les critères d'exclusion appliqués lors des deux étapes de lecture étaient les suivants :

- Non-conformité aux critères d'inclusion (*Figure 37*) ;

- Publications pour lesquelles des études plus récentes étaient également identifiées dans la recherche initiale.

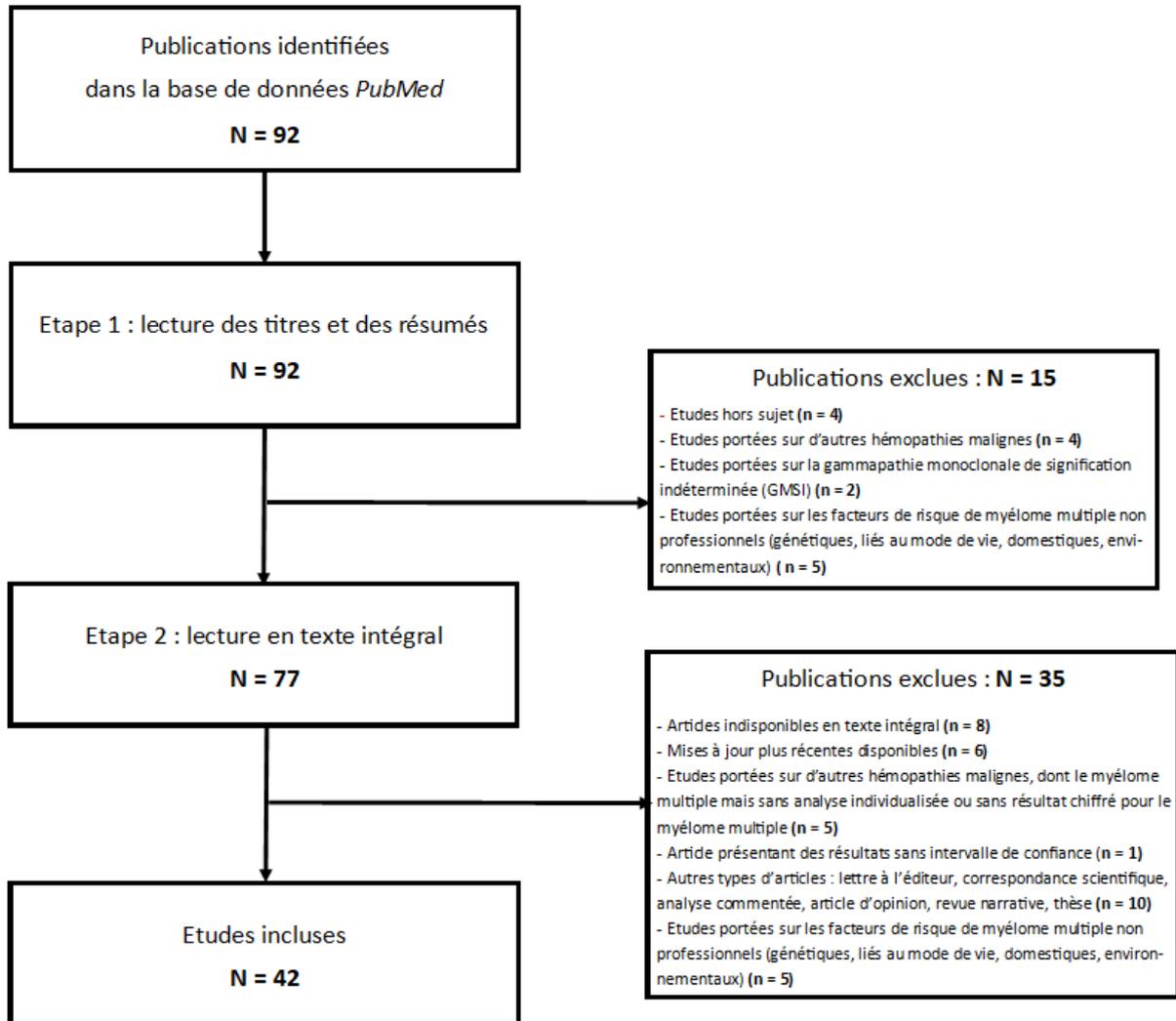


Figure 37 : Diagramme des flux de sélection et d'inclusion des publications.

3. Extraction et analyse des données de la revue de la littérature

A partir de chaque publication incluse, les données suivantes ont été extraites et retranscrites dans un tableur :

- Titre ;
- Date de publication ;
- Pays ;
- Auteur(s) ;
- Population étudiée si études de cohorte ou cas-témoins ; études incluses si méta-analyse ou revue de la littérature ;
- Période(s) d'étude ;
- Période(s) de suivi : dates de début et de fin de suivi ;
- Exposition(s) professionnelle(s) étudiée(s) et méthodes d'évaluation ;
- Objectif(s) relatif(s) au myélome multiple (MM) ;
- Résultats ;
- Commentaires (contexte, biais) ;
- Conclusion(s).

Chaque tableau est exposé dans la partie "Résultats" du présent travail. Les données recueillies ont permis d'identifier plusieurs expositions professionnelles d'intérêt.

B. Méthodologie de l'exploration de la littérature grise

Les expositions professionnelles d'intérêt, précédemment identifiées par la revue de la littérature, ont fait l'objet de recherches complémentaires sur les sites internet des grandes

instances suivantes : l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) et l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Les mots clés utilisés pour ces recherches étaient les suivants : myélome multiple, rayonnements ionisants, benzène, toluène, xylène, 1,3-butadiène, styrène, solvants chlorés, trichloroéthylène, 1,1,1-trichloroéthane, perchloroéthylène, dichlorométhane, 2-mercaptobenzothiazole, polychlorobiphényles, pompiers, coiffeurs, agriculture, agriculteurs, pesticides, glyphosate, animaux, animaux d'élevage, pentachlorophénol, oxyde d'éthylène et gaz d'échappement.

C. Méthodologie de la synthèse de la littérature

Pour chaque exposition professionnelle ou groupe d'expositions professionnelles, un résumé des données pertinentes issues de la littérature grise a été effectué, suivi du résumé des principaux résultats de la revue de la littérature. Ces derniers ont permis de générer une synthèse des données combinées permettant de déterminer l'imputabilité des expositions professionnelles explorées dans le développement d'un myélome multiple. Les résumés et les synthèses sont présentés dans la partie "Discussion" du présent travail.

VI. Résultats

Les données extraites et issues de chaque publication incluse dans la revue de la littérature sont présentées dans le Tableau 9 et sont classées par exposition professionnelle étudiée et par date de publication, de la plus récente à la plus ancienne.

Tableau 9 : Données extraites des publications incluses dans la revue de la littérature.

Titre Date de publication Pays Auteurs Type d'étude	Population étudiée et/ou Etudes incluses Période d'étude Période de suivi	Exposition(s) professionnelle(s) étudiée(s) Méthode(s) d'évaluation	Objectif(s) relatif(s) au myélome multiple (MM)	Résultats	Commentaires Conclusions
<p>Leukaemia, lymphoma, and multiple myeloma mortality after low-level exposure to ionising radiation in nuclear workers (INWORKS) : updated findings from an international cohort study</p> <p>10/2024</p> <p>International (France, Royaume-Uni, Etats-Unis)</p> <p>Klervi Leuraud, Dominique Laurier, Michael Gillies, Richard Haylock, Kaitlin Kelly-Reif, Stephen Bertke, Robert D. Daniels, Isabelle Thierry-Chef, Monika Moissonnier, Ausrele Kesminiene, Mary K Schubauer-Berigan, David B Richardson</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N : 309 932 travailleurs (H : 87 % ; F : 13%) employés pendant au moins 1 an par une installation nucléaire en France (n = 60 697), au Royaume-Uni (n = 147 872) et aux Etats-Unis (n = 101 363) avec suivi individuel dosimétrique de l'exposition aux rayonnements ionisants (RI) externes</p> <p><u>Période d'étude :</u> du 01/01/1944 au 31/12/2016</p> <p><u>Début du suivi :</u> 1 an après la date du 1^{er} emploi ou à la date de la 1^{ère} surveillance dosimétrique ; analyses effectuées avec un décalage de 10 ans (période d'induction/de latence entre l'exposition et le décès)</p> <p><u>Fin du suivi :</u> à la date de décès, de perte de suivi ou de fin de suivi selon le pays</p>	<p>RAYONNEMENTS IONISANTS</p> <p><u>Evaluation de l'exposition :</u></p> <p>- exposition externe : rayonnements pénétrants à faible transfert d'énergie linéaire ; doses absorbées estimées pour la moelle osseuse (MO) rouge en Gray (Gy)</p> <p>- exposition neutronique : établissement d'une variable catégorielle à plusieurs niveaux basée sur des enregistrements dosimétriques</p> <p>- exposition interne : absence de données dosimétriques ; travailleurs "non surveillés" (pas de risque de contamination interne) / travailleurs "surveillés" (contaminations internes connues ou suspectées)</p>	<p>Etudier les associations entre l'exposition externe prolongée à de faibles doses et débits de dose de RI pénétrants et la mortalité due au MM</p>	<p>Mortalité par MM : 527 décès recensés (France : 74 ; UK : 186 ; USA : 267)</p> <p><u>Analyse de la mortalité par MM en fonction de la dose cumulée à la MO rouge :</u></p> <p>Excès de risque statistiquement significatif entre la dose cumulée à la MO rouge et la mortalité par MM (ERR/Gy = 1,62 (IC 90% : 0,06-3,64))</p>	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <p>- <u>Contexte :</u> Cette étude est une mise à jour de l'étude internationale des travailleurs du nucléaire INWORKS (<i>International workers study</i>) publiée en 2015</p> <p>- <u>Comparaison avec l'étude précédente :</u> La prolongation du suivi objective une augmentation de 80% de la mortalité par MM (527 décès contre 293) et met en évidence cette augmentation statistiquement significative de la mortalité due au MM chez les travailleurs exposés de manière prolongée à de faibles doses de RI pénétrants externes qui n'était pas présente dans la version précédente publiée en 2015, et dont l'estimation de l'excès de risque par Gy se retrouve quasiment doublée (ERR/Gy = 0,84 (IC90% : -0,96-3,33), n = 293)</p> <p>- <u>Biais pouvant influencer l'interprétation des résultats :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • biais de classement • biais d'information et de perte de suivi • biais de confusion <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude met en évidence une association positive statistiquement significative entre l'exposition prolongée à de faibles doses de RI externes et la mortalité par MM.</p>

<p>Radiation risks of lymphoma and multiple myeloma incidence in the updated NRRW-3 cohort in the UK : 1955–2011</p> <p>18/01/2022</p> <p>Royaume-Uni</p> <p>Nezahat Hunter, Richard Haylock</p> <p>Cohorte : - rétrospective de 1955 à 1976 - prospective à partir de 1976</p>	<p>N : 172 452 travailleurs (H : 90 % ; F : 10%) issus du NRRW (National Registry for Radiation Workers) avec suivi individuel par dosimétrie de l'exposition aux RI externes</p> <p>Période d'étude : du 01/01/1955 au 31/12/2011</p> <p>Début du suivi : le 01/01/1955 ou 10 ans après la prise de poste afin d'éliminer l'effet travailleur sain</p> <p>Fin du suivi : à la date du 1^{er} enregistrement de cancer, de décès, d'émigration, au 85^{ème} anniversaire ou le 31/12/2011</p>	<p>RAYONNEMENTS IONISANTS</p> <p><u>Evaluation de l'exposition :</u> - exposition externe à faible dose : rayons X et gamma, à moindre mesure particules bêta et neutrons ; données de dose externe annuelle pénétrant dans le corps entier disponible pour chaque travailleur</p> <p>- exposition interne : certains travailleurs potentiellement exposés à des radionucléides inhalés ou ingérés (plutonium, uranium, tritium) ; absence de données quantitatives ; travailleurs "contrôlés" (réalisation d'une surveillance de l'exposition interne) / travailleurs "non contrôlés" (absence de surveillance)</p>	<p>Evaluer l'effet de l'exposition aux RI externes sur l'incidence du MM chez les travailleurs du secteur du nucléaire au Royaume-Uni avec analyses de l'exposition cumulée aux RI et le risque de développer un MM, de la relation dose-réponse et de l'impact de potentiels modificateurs d'effet</p>	<p>Incidence du MM : 279 cas de MM recensés (H : 96% ; F : 4%) - Durée moyenne du travail entre 5 et 15 ans - dose < 10 mSv au cours de la vie pour 2/3 des travailleurs ; dose > 100 mSv pour 6% des travailleurs - 74 % des cas de MM apparus après 60 ans ; 45% diagnostiqués au cours des 10 dernières années de suivi - 31 % des travailleurs contrôlés (surveillance de l'exposition interne)</p> <p>Relations entre dose cumulée de RI et incidence du MM : - Associations positives statistiquement significatives : • RR dose cumulée ≥ 500 mSv = 3,83 (IC 95% : 1,29-9,12), n = 5 • RR dose cumulée 50 mSv = 1,65 (IC 95% : 1,04-2,54), n = 27 • RR dose cumulée 10 mSv = 1,68 (IC 95% : 1,16-2,39), n = 44 - Augmentations non statistiquement significatives pour des doses cumulées de 20 mSv, 100 mSv et 200 mSv - Absence d'association pour des doses cumulées de 5 mSv</p> <p>Relation dose-effet : - Association positive et linéaire statistiquement significative entre l'exposition aux RI et l'incidence du MM (ERR/Sv = 2,63 (IC 95% : 0,30-6,37), n = 279, p = 0,02) - Disparition de cette association après exclusion des travailleurs contrôlés (ERR/Sv = 0,38 (IC 95% : -2,65-5,34), p > 0,5) ou lors d'analyses restreintes aux travailleurs exposés à des doses cumulées externes < 200 mSv et < 100 mSv (ERR/Sv < 200 mSv = 2,67 (IC 95% : -0,14-7,05), p = 0,09 ; 274 cas ; ERR/Sv < 100 mSv = 4,15 (IC 95% : -0,51-11,0), p = 0,05, n = 251)</p> <p>Influence des modificateurs d'effet : - Excès de risque relatif le plus élevé chez les travailleurs industriels, sans différence significative entre les groupes industriels/non industriels/inconnus (EER/Sv travailleurs industriels = 3,27 (IC 95% : 0,34-8,31) ; p > 0,5 ; n = 151) - Seule la durée d'exposition ≥ 30 ans augmente le risque de MM mais de manière non significative (EER/Sv = 3,98 (IC 95% : 0,33-10,4) ; p > 0,5 ; n = 21) - Absence de modification significative du risque pour les autres paramètres étudiés</p>	<p>COMMENTAIRES :</p> <p>- Relation entre dose cumulée de RI et incidence du MM :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puissance statistique limitée • Interprétation prudente des résultats, particulièrement pour l'estimation la plus élevée du risque d'incidence de MM mise en évidence chez seulement 5 travailleurs ayant reçu de fortes doses cumulées (≥ 500 mSv) et étant tous contrôlés (surveillance de l'exposition interne) <p>- Relation dose-effet : Tendance linéaire croissante et significative, pour l'ensemble de la cohorte entre l'exposition aux RI et l'incidence du MM qui disparaît :</p> <ul style="list-style-type: none"> • à l'exclusion des travailleurs contrôlés (surveillance de l'exposition interne) ; interprétation prudente des résultats notamment en l'absence de données quantitatives relatives à l'exposition interne ; potentiel facteur de confusion • pour des doses cumulées de RI inférieures à 500 mSv <p>- Biais supplémentaires pouvant influencer l'interprétation des résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> • biais de classement • biais de confusion <p>CONCLUSION :</p> <p>L'étude met en évidence une association positive statistiquement significative entre l'exposition aux RI des travailleurs du secteur du nucléaire au Royaume-Uni et l'incidence du MM, dont la puissance statistique reste limitée et dont l'interprétation doit rester prudente car elle ne concerne qu'un très faible nombre de cas et qui ont tous fait l'objet d'une surveillance de l'exposition interne.</p>
--	---	--	--	---	--

<p>Dose-response relationships between internally-deposited uranium and select health outcomes in gaseous diffusion plant workers, 1948-2011</p> <p>07/2018</p> <p>Etats-Unis</p> <p>James H. Yiin, Jeri L. Anderson, Stephen J. Bertke, David J. Tollerud</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N : 29 303 travailleurs de l'enrichissement de l'uranium (H : 81% ; F : 19%) employés de 3 usines de diffusion gazeuse aux USA (K-25, PORTS et PGDP) ayant travaillé pendant au moins 1 an sans interruption :</p> <ul style="list-style-type: none"> - entre le 01/01/1948 et le 31/12/1985 au K-25 (n = 16 978) - entre le 01/03/1956 et le 31/05/2001 à PORTS (n = 6 935) - entre le 01/09/1952 et le 31/12/2003 à PGDP (n = 5 390) <p><u>Période d'étude</u> : de 1948 au 31/12/2011</p> <p><u>Début du suivi</u> : le 01/01/1948 ou à la date du 1^{er} enregistrement si au moins 1 an d'ancienneté ; analyses effectuées avec un décalage de 24 ans</p> <p><u>Fin du suivi</u> : à la date du décès, de perte de suivi ou le 31/12/2011</p>	<p>RAYONNEMENTS IONISANTS</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Exposition interne à l'uranium (alpha)</u> : <ul style="list-style-type: none"> • pour 58% de la cohorte : estimation des doses annuelles absorbées par la MO rouge en milliGray (mGy) à partir de données individuelles d'essais biologiques urinaires • pour 33% de la cohorte : absence de données individuelles d'essais biologiques ; reconstitution des concentrations d'uranium urinaires à partir de la moyenne des résultats des essais biologiques effectués dans les mêmes départements • pour 9% de la cohorte : aucune donnée disponible, considérés non exposés • au total, 29% de la cohorte considérés non exposés (données individuelles ou reconstituées indisponibles ou disponibles mais nulles ou inférieures à la limite administrative de l'usine) - <u>Exposition interne aux radionucléides contaminants (alpha et bêta)</u> : <ul style="list-style-type: none"> • données urinaires disponibles pour moins de 10% de la cohorte ; pour les travailleurs sans donnée individuelle, reconstitution et attribution appliquées en supposant une exposition chronique de la 1^{ère} à la dernière date d'emploi • Technétium (⁹⁹Tc) : estimation des doses absorbées à la MO rouge pour 66% des travailleurs de K-25, 9,7% de ceux de PORTS et 12% de ceux de PGDP ; travailleurs sans donnée d'essai biologique considérés non exposés • Plutonium (²³⁹Pu) : estimation des doses absorbées à la MO rouge pour 16% des travailleurs de K-25 ; exclusion des travailleurs de PORTS et PGDP (données jugées insuffisantes) • autres : expositions au Plutonium-238 et au Neptunium-237 non considérées car trop peu nombreuses (<0,1%) - <u>Exposition aux RI externes (X et gamma)</u> : Prise en compte de toutes les sources de RI externes liées au travail pour chaque travailleur ; statistiques récapitulatives et analyses de la dose de RI externe due aux rayons X limitées aux travailleurs du K-25 (examens radiologiques médicaux effectués uniquement au K-25) 	<p>Examiner la relation dose-réponse entre l'exposition interne à l'uranium et la mortalité par MM chez des travailleurs employés de 3 usines de diffusion gazeuse d'uranium aux Etats-Unis en tenant compte de l'exposition à des facteurs de confusion potentiels (RI externes, radionucléides contaminants tels que le technétium 99 (⁹⁹Tc) et le plutonium 239 (²³⁹Pu) présents dans l'uranium recyclé)</p>	<p>Mortalité par MM : 65 décès par MM recensés (dont 44 à K-25)</p> <p><u>Population de référence</u> : sujets de la cohorte non exposés</p> <p><u>Relation entre la dose d'uranium cumulée absorbée à la MO et la mortalité par MM</u></p> <p>Pour l'ensemble de la cohorte au 50^{ème} percentile (dose = 0,09 mGy) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Selon le modèle linéaire</u> : <ul style="list-style-type: none"> • risque accru et significatif de décès par MM pour les travailleurs exposés à une dose d'uranium à la MO rouge > 0,09 mGy : HR = 1,78 (IC 95% : 1,11-3,80) ; expositions aux RI externes ou au ⁹⁹Tc ne modifient pas l'association - <u>Selon le modèle linéaire-quadratique</u> : <ul style="list-style-type: none"> • risque accru et significatif : HR = 2,30 (IC 95% : 1,06-5,70) ; expositions aux RI externes ou au ⁹⁹Tc ne modifient pas l'association <p>Pour l'ensemble de la cohorte au 75^{ème} percentile (dose = 0,27 mGy) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Selon le modèle linéaire</u> : <ul style="list-style-type: none"> • risque accru et significatif de décès par MM pour les travailleurs exposés à une dose d'uranium à la MO rouge > 0,27 mGy (HR = 3,42 (IC 95% : 1,35-9,64)) • augmentation statistiquement significative en prenant en compte l'exposition aux RI externes (HR = 2,84 (IC 95% : 1,12-8,32)) ou au ⁹⁹Tc (HR = 3,28 (IC 95% : 1,27-9,46)) - <u>Selon le modèle linéaire-quadratique</u> : <ul style="list-style-type: none"> • risque accru et significatif (HR = 3,86 (IC 95% : 1,48-10,7)) • augmentation statistiquement significative en prenant en compte l'exposition aux RI externes (HR = 3,23 (IC 95% : 1,19-9,47)) ou au ⁹⁹Tc (HR = 3,73 (IC 95% : 1,38-10,6)) <p>Pour les travailleurs de K-25 (mêmes analyses en considérant l'exposition interne au ²³⁹Pu plutôt qu'au ⁹⁹Tc) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Selon le modèle linéaire</u> : HR non statistiquement significatifs au 50^{ème} et au 75^{ème} percentile - <u>Selon le modèle linéaire-quadratique</u> : <ul style="list-style-type: none"> • risque accru et significatif au 50^{ème} percentile : HR uranium = 2,67 (IC 95% : 1,14-8,04), HR uranium + exposition externe = 2,29 (IC 95% : 1,01-6,86), HR uranium + ²³⁹Pu = 2,55 (IC 95% : 1,10-7,63) • risque accru et significatif au 75^{ème} percentile : HR uranium = 3,76 (IC 95% : 1,23-12,8), HR uranium + exposition externe = 3,10 (IC 95% : 1,00-10,8), HR uranium + ²³⁹Pu = 3,53 (IC 95% : 1,14-12,1) 	<p><u>COMMENTAIRES</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Contexte</u> : Cette étude approfondit l'analyse de la relation entre l'exposition interne à l'uranium et la mortalité par MM dans la même cohorte que celle étudiée dans une étude publiée de 2017 et qui avait mis en évidence, dans une comparaison interne (travailleurs exposés comparés à ceux non exposés), une association positive statistiquement significative entre la dose la plus élevée à la MO rouge et le risque de décès par MM (RR = 2,12 (IC 95% : 1,01-4,56)) - <u>Biais pouvant influencer l'interprétation des résultats</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Puissance statistique limitée • Biais de classement • Biais de confusion <p><u>CONCLUSION</u> :</p> <p>Cette étude met en évidence une augmentation statistiquement significative de la mortalité par MM chez les travailleurs de la cohorte exposés à l'uranium en comparaison à ceux considérés non exposés, et qui est d'autant plus élevée que la dose cumulée absorbée à la MO rouge d'uranium augmente, néanmoins avec un intervalle de confiance qui s'élargit.</p> <p>La prise en compte des facteurs de confusion (exposition à des RI externes ou au Technétium-99) ne modifie pas l'association mise en évidence.</p>
--	---	--	--	---	--

<p>Radiation risks of leukemia, lymphoma and multiple myeloma incidence in the Mayak cohort : 1948–2004</p> <p>15/09/2016</p> <p>Russie</p> <p>Irina S. Kuznetsova, Elena V. Labutina, Nezahat Hunter</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N : 22 373 travailleurs (H : 75% ; F : 25%) issus du registre des travailleurs de la Mayak PA (<i>Mayak Production Association</i>)</p> <p>Période d'étude : de 1948 au 31/12/2004</p> <p>Début du suivi : à la date de la prise de poste entre 1948 et 1982 ; analyses effectuées avec un décalage de 2 ans</p> <p>Fin du suivi : à la date du 1^{er} enregistrement de cancer, de décès, d'émigration d'Oziorsk ou le 31/12/2004</p>	<p>RAYONNEMENTS IONISANTS</p> <p>Evaluation de l'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> - exposition externe : rayons gamma ; estimations des doses annuelles externes - exposition interne : rayons alpha ; estimations des doses annuelles internes de Plutonium (²³⁹Pu) uniquement pour 6 441 travailleurs, soit 38% (contrôle systématique qu'à partir de 1970) - dose absorbée par la MO rouge = dose de rayonnement gamma externe + dose de rayonnement alpha interne consécutive à l'inhalation de Plutonium 	<p>Analyser le risque de développer un MM chez les travailleurs des principales usines et réacteurs nucléaires de la Mayak PA, soumis à une exposition externe aux rayons gamma et à une exposition interne au Plutonium (²³⁹Pu)</p>	<p>Incidence du MM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 11 cas de MM recensés ; uniquement des travailleurs contrôlés pour l'exposition interne au Plutonium - diagnostic dans les 3 dernières décennies du suivi (entrée 1975 et 2004) ; 1^{er} cas après 18 ans d'exposition <p>Relation entre dose cumulée de RI à la MO rouge et incidence du MM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exposition externe aux rayons gamma : augmentation non significative du risque de MM chez les travailleurs exposés (RR dose entre 0,20 et 1Gy = 1,79 (IC non renseigné), n = 5 ; RR dose entre 1 et 2Gy = 1,65 (IC non renseigné), n = 2 ; ERR/Gy = 2,39 (IC 90% : -1,28-35,47), p = 0,14) - Exposition interne au ²³⁹Pu : absence d'association statistiquement significative (RR dose ≥ 0,005 Gy = 0,31 (IC non renseigné), n = 3 ; ERR/Gy = 0,03 (IC 90% non renseigné), p > 0,50) 	<p>COMMENTAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais d'information et de perte de suivi - Biais de classement (doses annuelles internes de Plutonium disponibles uniquement pour 38% de la cohorte ; travailleurs non contrôlés pour l'exposition au plutonium considérés non exposés) - Biais de confusion (absence de prise en compte d'autres potentiels facteurs de confusion (ex : produits chimiques, etc.)) <p>CONCLUSION :</p> <p>Cette étude ne met pas en évidence d'association entre le risque de développer un MM et l'exposition externe aux rayonnements gamma ou l'exposition interne au ²³⁹Pu chez les travailleurs de la Mayak PA en Russie, mais les analyses sont portées sur un très petit nombre de cas.</p>
---	---	--	--	---	--

<p>Leukemia, lymphoma and multiple myeloma mortality (1950–1999) and incidence (1969–1999) in the Eldorado uranium workers cohort</p> <p>04/2014</p> <p>Canada</p> <p>Lydia B. Zablotzka, Rachel S.D. Lane, Stanley E. Frost, Patsy A. Thompson</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N : travailleurs employés pour la 1^{ère} fois entre 1932 et 1980 dans l'une des installations de la société Eldorado (mines et usines d'Uranium, usines de raffinage et de traitement du Radium puis d'Uranium)</p> <p>- étude de mortalité : 17 660 travailleurs (H : 92% ; F : 8%)</p> <p>- étude d'incidence : 16 770 travailleurs (H : 92% ; F : 8%)</p> <p>Période d'étude :</p> <p>- étude de mortalité : du 01/01/1950 au 31/12/1999</p> <p>- étude d'incidence : du 01/01/1969 au 31/12/1999</p> <p>Début du suivi : date d'embauche ou de début du suivi ; analyses effectuées avec un décalage de 5 ans et de 10 ans</p> <p>Fin du suivi : à la date de décès, du diagnostic de cancer, à la dernière date connue en tant que personne vivante ou le 31/12/1999</p>	<p>RAYONNEMENTS IONISANTS</p> <p>Exposition chronique à de faibles niveaux de rayons gamma et de rayons alpha (produits de dégradation du radon ou PDR)</p> <p>Evaluation de l'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> - aux PDR : estimation de l'exposition moyenne annuelle en WLM** à partir de différentes sources de données quantitatives (mesures historiques, données de <i>Beaverlodge WL</i> et/ou du <i>Fichier Dosimétrique National 2</i> ; concentrations en WL*), des historiques professionnels des travailleurs et des conditions de ventilation - aux rayons gamma : utilisation des données dosimétriques individuelles en millisievert (mSv) ; si indisponibles, estimations à partir des débits moyens de dose et de la durée du temps de travail 	<p>Evaluer les effets de l'exposition cumulée aux PDR et aux rayons gamma sur la mortalité et l'incidence du MM chez les travailleurs de l'Uranium</p>	<p>Analyses restreintes aux hommes</p> <p>Population de référence : population générale masculine canadienne</p> <p>Etude de mortalité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 décès par MM - Diminution non significative du taux de mortalité par MM dans la cohorte (SMR = 0,81 (IC 95% : 0,48-1,29), p = 0,45) - Absence d'association entre l'exposition aux PDR ou aux rayons gamma et la mortalité par MM : <ul style="list-style-type: none"> • Exposition aux PDR : ERR/100 WLM = 0,04 (IC 95% : < 0,107), p = 0,845) • Exposition aux rayons gamma : ERR/Sv = -0,29 (IC 95% non renseigné), p = 0,639) <p>Etude d'incidence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 cas de MM - Diminution non significative du taux d'incidence du MM dans la cohorte (SIR = 0,65 (IC 95% : 0,40-1,01), p = 0,055) - Absence d'association entre l'exposition aux PDR ou aux rayons gamma et l'incidence du MM : <ul style="list-style-type: none"> • Exposition aux PDR : ERR/100 WLM = 0,01 (IC 95% : < 0,066), p = 0,935 • Exposition aux rayons gamma : ERR/Sv = -0,34 (IC 95% non renseigné), p = 0,593 	<p>COMMENTAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais d'information et de perte de suivi - Biais de sélection lié à l'effet travailleur sain - Biais de confusion (arsenic, cobalt, produits chimiques de traitement, divers composés d'uranium à des concentrations plus élevées et solubles, expositions domestiques telles que l'exposition au radon dans les habitations) <p>CONCLUSION :</p> <p>Cette étude ne met pas en évidence d'association entre l'exposition aux PDR et/ou l'exposition aux rayons gamma et la mortalité ou l'incidence du MM chez les travailleurs de l'uranium.</p>
---	--	---	---	---	---

*WL : Working level (1 WL = concentration de PDR par litre d'air libérant 1,3x10⁵ MeV d'énergie alpha potentielle) ; **WLM : Working Level Months (1 WLM = 1 mois de travail (170 heures) à une concentration de 1 WL)

<p>Multiple myeloma among Chernobyl accident clean-up workers - State and perspectives of analytical study</p> <p>2013</p> <p>Ukraine</p> <p>D. A. Bazyka, N. A. Gudzenko, I. S. Dyagil, N. G. Babkina, V. V. Chumak, E. V. Bakhanova, V. V. Paramonov, A. Ye. Romanenko</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N : 152 520 hommes travaillant dans le secteur du nettoyage et de la dépollution du site de l'accident de Tchernobyl</p> <p><u>Période d'étude :</u> de 1986 à 2012</p>	<p>RAYONNEMENTS IONISANTS</p> <p><u>Evaluation des expositions :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - exposition externe - reconstitution rétrospective des doses individuelles de RI à la MO rouge basée sur la méthode RADRUE (<i>Radiation Dose Reconstruction for Ukrainian Cleanup Workers</i>) à partir d'entretiens individuels avec questionnaire (lieu, période et durée de travail ; lieu de résidence) combinés à des informations sur les champs de rayonnement 	<p>Analyser l'incidence du MM chez les travailleurs du secteur du nettoyage et de la dépollution du site de l'accident de Tchernobyl, en la comparant à celle observée dans la population générale Ukrainienne</p>	<p><u>Incidence du MM :</u> 58 cas de MM inclus sur les 64 cas recensés (exclusion de 6 cas diagnostiqués dans les 10 premières années après l'accident, afin de tenir compte d'une période de décalage de 10 ans)</p> <p><u>Doses individuelles à la MO rouge :</u> comprises entre 0,12 mGy et 2920 mGy</p> <p><u>Incidence du MM entre 1986 et 2007 :</u> Absence de différence statistiquement significative entre le taux d'incidence du MM dans la cohorte et celui dans la population générale de l'Ukraine (SIR 1996-2001 = 0,98 (IC 95% : 0,45-1,52) ; SIR 2002-2007 = 1,08 (IC 95% : 0,57-1,60))</p> <p><u>Incidence du MM entre 2008 à 2012 :</u> Augmentation statistiquement significative du taux d'incidence du MM dans la cohorte par rapport à celui de la population générale Ukrainienne (SIR 2008-2012 = 1,61 (IC 95% : 1,01-2,21))</p>	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de mémorisation - Biais de classement (exclusion de 6 cas de MM pouvant correspondre à de potentiels cas précoces liés à l'exposition aux RI) - Biais de confusion <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude met en évidence une augmentation statistiquement significative de l'incidence du MM chez les hommes travaillant dans le secteur du nettoyage et de la dépollution du site de l'accident de Tchernobyl survenu en 1986, uniquement sur la période 2008-2012, c'est-à-dire 22 à 26 ans après l'accident, par rapport à la population générale de l'Ukraine d'âge et de sexe correspondants.</p>
<p>External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers</p> <p>23/05/2007</p> <p>France</p> <p>M. Telle-Lamberton, E. Samson, S. Caër, D. Bergot, D. Bard, F. Bermann, J. M. Gélas, J. M. Giraud, P. Hubert, C. Metz-Flamant, M. O. Néron, B. Quesne, M. Tirmarche, C. Hill</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N : 29 204 travailleurs (H :79% ; F 21%) employés depuis au moins 1 an au Commissariat à l'Energie Atomique (CEA) ou à la Compagnie générale des matières nucléaires (Cogema), embauchés entre 1950 et 1994, avec un suivi individuel par dosimétrie après 1956</p> <p><u>Période d'étude :</u> du 01/01/1968 au 31/12/1994</p> <p><u>Début du suivi :</u> le 01/01/1968, 1 an après la date d'embauche ou à la date du 1^{er} contrôle ; analyses effectuées avec un décalage de 10 ans</p> <p><u>Fin du suivi :</u> à la date de décès, du dernier contact si statut vital inconnu ou le 31/12/1994</p>	<p>RAYONNEMENTS IONISANTS</p> <p><u>Evaluation de l'exposition :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - exposition externe : rayons X et gamma ; enregistrements dosimétriques annuels - autres expositions : potentielle exposition aux neutrons et/ou potentielle contamination interne pour 14 408 travailleurs de la cohorte, sans données quantitatives ou qualitatives objectivées 	<p>Analyser l'effet de l'exposition prolongée à de faibles doses de RI externes sur la mortalité par MM des travailleurs du nucléaire français</p>	<p><u>Mortalité du MM : 14 décès recensés</u></p> <p><u>Relation entre l'exposition à des RI et la mortalité par MM :</u> Augmentation non statistiquement significative (mais à la limite de la significativité) du taux de mortalité par MM dans la cohorte par rapport à celui de la population générale française (SMR = 1,62 (IC90% : 0,98-2,53), n = 14)</p>	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de sélection lié à l'effet travailleur sain - Biais d'information et de perte de suivi - Biais de confusion (données dosimétriques relatives aux potentielles expositions à des neutrons ou à des radionucléides indisponibles pour 14 408 travailleurs ; données dosimétriques inférieures au seuil de détection considérées comme nulles ; absence de prise en compte d'autres facteurs de confusion potentiels) <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude suggère un excès de mortalité par MM de 62% chez les travailleurs exposés à des RI par rapport à la population générale française mais ce résultat, à la limite de la significativité statistique, résulte d'une analyse sur un très petit nombre de cas.</p>

<p>Incidence of haematopoietic malignancies in US radiologic technologists</p> <p>12/2005</p> <p>Etats-Unis</p> <p>M. S. Linet, D. M. Freedman, A. K. Mohan, M. M. Doody, E. Ron, K. Mabuchi, B. H. Alexander, A. Sigurdson, M. Hauptmann</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N : 71 894 travailleurs en radiologie médicale (H : 22% ; F : 78%) tous certifiés pour la 1^{ère} fois par l'American Registry of Radiologic Technologists entre 1926 et 1980 (69 385 ont répondu aux 2 questionnaires ; 2509 ont répondu au 1^{er} questionnaire mais sont décédés avant d'avoir pu compléter le 2nd)</p> <p><u>Période d'étude :</u> - de 1983 au 31/08/1998 - élaboration et envoi d'un 1^{er} questionnaire (1983-1989) puis d'un 2nd questionnaire (1994-1998)</p> <p><u>Début du suivi :</u> à la date de réception du 1^{er} questionnaire</p> <p><u>Fin du suivi :</u> à la date de réception du 2nd questionnaire, du diagnostic d'un 1^{er} cancer, de décès ou le 31/08/1998</p>	<p>RAYONNEMENTS IONISANTS</p> <p>Exposition prolongée à des doses faibles à modérées de RI</p> <p><u>Evaluation de l'exposition :</u> absence de données dosimétriques individuelles ou d'estimations des doses cumulées de rayonnement ; mesures indirectes catégorielles de l'exposition aux rayonnements basées sur les antécédents professionnels</p>	<p>Evaluer le risque d'incidence du MM chez des travailleurs en radiologie médicale, principalement des femmes, aux Etats-Unis, en fonction des antécédents professionnels, des procédures, des pratiques et des mesures de protection</p>	<p><u>Incidence du MM : 28 cas de MM recensés</u></p> <p><u>Analyses de l'incidence du MM en fonction de différentes conditions d'exercice en radiologie médicale :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence d'association statistiquement significative entre l'incidence du MM et l'année et l'âge de la prise de poste, le nombre total d'années travaillées, le nombre d'années travaillées avant 1950, entre 1950 et 1959, et à partir de 1960, le fait de servir de cobaye d'examens radiologiques pendant la formation, l'accompagnement de patients en salle d'examen et l'utilisation ou non d'un tablier de plomb - Certains RR sont augmentés mais non statistiquement significatifs, notamment chez les travailleurs : <ul style="list-style-type: none"> • <u>embauchés pour la 1^{ère} fois avant l'âge de 20 ans</u> (RR = 1,9, IC 95% : 0,8-4,6) • <u>ayant travaillé 5 ans ou plus avant 1950</u> (RR = 1,5, IC 95% : 0,3-7,8) • <u>n'utilisant pas de tablier de plomb en début de carrière</u> (RR = 1,6, IC 95% : 0,5-4,7) • <u>sur qui ont été pratiqués des examens radiologiques pendant la formation</u> (RR = 1,4, IC 95% : 0,5-3,6) • <u>qui ont accompagné au moins 50 patients en salle d'examen</u> (RR = 1,4, IC 95% : 0,6-3,1) 	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de mémorisation - Biais de classement (absence de données dosimétriques individuelles) - Biais d'information <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude ne met pas en évidence d'augmentation statistiquement significative de l'incidence du MM dans cette population de travailleurs en radiologie médicale, essentiellement composée de femmes (78 %), exposée à des RI.</p>
<p>Epidemiological response to a suspected excess of cancer among a group of workers exposed to multiple radiological and chemical hazards</p> <p>03/2000</p> <p>France</p> <p>H. Baysson, D. Laurier, M. Tirmarche, M. Valenty, J. M. Giraud</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N : 356 travailleurs (H : 307 ; F : 49) employés depuis au moins 1 an entre 1950 et 1968 dans le service de métallurgie du CEA</p> <p><u>Période d'étude :</u> de 1950 au 31/12/1990</p>	<p>RAYONNEMENTS IONISANTS ET "PRODUITS CHIMIQUES"</p> <p><u>Evaluation des expositions :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rayonnements ionisants : <ul style="list-style-type: none"> • <u>exposition externe</u> : rayons X, gamma, bêta et neutrons ; enregistrements dosimétriques individuels depuis 1950 et doses annuelles pour l'ensemble de la carrière de chaque travailleur ; analyses à partir de la dose cumulée de rayons gamma (mSv) • <u>exposition interne</u> : manipulation de radionucléides (Thorium et Uranium naturel et enrichi) - "Produits chimiques" : <ul style="list-style-type: none"> • utilisation d'environ 30 produits différents, incluant les produits chimiques, l'amiante, le graphite et les produits de soudure ; • évaluation qualitative : "exposé"/"non exposé" 	<p>Evaluer les risques liés à la manipulation de produits chimiques et de radionucléides ainsi qu'à l'exposition à des RI externes sur la mortalité par MM chez les travailleurs d'un service du CEA</p>	<p><u>Mortalité par MM :</u> 2 décès par MM recensés</p> <p><u>Analyse de la mortalité par MM :</u> Augmentation statistiquement significative du taux de mortalité par MM dans la cohorte par rapport à celui de la population générale française (SMR = 8,38 (IC 90% : 1,44-26,2), p = 0,02)</p>	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Faible puissance statistique - Biais de mémorisation - Biais de classement (travailleurs exposés à de très faibles doses de RI externes considérés non exposés) - Biais d'information et de perte de suivi - Biais de sélection lié à l'effet travailleur sain - Biais de confusion (absence d'évaluation des expositions aux multiples "produits chimiques") <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude rapporte une augmentation statistiquement significative de la mortalité par MM chez les travailleurs du service de métallurgie du CEA, en comparaison à la population générale française, dont l'interprétation du résultat doit rester prudente car l'analyse n'est effectuée que sur 2 cas de décès par MM et l'intervalle de confiance est très large.</p>

<p>Occupational exposure to benzene and risk of non-Hodgkin lymphoma in an extended follow-up of two population-based prospective cohorts of Chinese men and women</p> <p>15/12/2024</p> <p>Chine</p> <p>Bryan A. Bassig, Xiao-Ou Shu, Melissa C. Friesen, Roel Vermeulen, Mark P. Purdue, Bu-Tian Ji, Gong Yang, Jason Y. Y. Wong, Nathan Appel, Wei Hu, Yu-Tang Gao, Wei Zheng, Nathaniel Rothman, Qing Lan</p> <p>Cohorte prospective</p>	<p>N : 134 449 travailleurs issus de 2 cohortes prospectives :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Shanghai Women's Health Study</i> (SWHS) avec 73 063 femmes âgées de 40 à 70 ans, recrutées entre 1996 et 2000 - <i>Shanghai Men's Health Study</i> (SMHS) avec 61 386 hommes âgés de 40 à 74 ans, recrutés entre 2002 et 2006 <p><u>Période d'étude :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - SWHS : de 1996 à 2014 - SMHS : de 2002 à 2014 <p><u>Début du suivi :</u></p> <p>à la date où le questionnaire a été complété (recrutement lors d'entretiens individuels à l'aide d'un questionnaire)</p> <p><u>Fin du suivi :</u></p> <p>à la date du 1^{er} diagnostic de cancer primaire, à la date de décès ou à la dernière date de suivi</p>	<p>BENZENE</p> <p><u>Évaluation de l'exposition :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Détermination des niveaux annuels d'exposition professionnelle au benzène - Estimation de l'exposition au benzène pour chaque salarié en combinant 3 sources : 2 matrices emploi-exposition (l'une basée sur l'emploi, l'autre sur l'industrie), les antécédents professionnels et les mesures quantitatives à court terme de l'air ambiant issues de la base de données d'inspection des usines de Shanghai <p><u>Analyses statistiques selon 3 paramètres :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variable binaire : exposé(e)s/non exposé(e)s - Durée d'exposition : <ul style="list-style-type: none"> • Q1 = 1-8 ans • Q2 = 9-16 ans • Q3 = 17-24 ans • Q4 = > 24 ans - Estimation de l'exposition cumulée : <ul style="list-style-type: none"> • Q1 = ≤ 23,8 mg/m³-années, • Q2 = 23,8-53,9 mg/m³-années, • Q3 = 53,9-124,2 mg/m³-années, • Q4 = > 124,2 mg/m³-années ; • autres catégories sans quartile défini : <ul style="list-style-type: none"> ○ > 124,2-212,98 mg/m³-années ○ > 212,98 mg/m³-années 	<p>Évaluer la relation entre l'exposition professionnelle cumulée au benzène et le risque de MM chez des hommes et des femmes vivant à Shanghai, salariés de différentes industries</p>	<p><u>Principales industries concernées :</u> fabrication de produits en caoutchouc, de produits chimiques organiques, de véhicules à moteur, de produits électroniques divers, de téléviseurs et d'équipements audio, d'ébauches pour la forge et la fonderie et d'articles en cuir</p> <p><u>Comparaison interne</u> entre les travailleurs de la cohorte exposés au benzène (15% de la cohorte) et ceux non exposés</p> <p><u>Exposition au benzène :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niveau médian d'exposition cumulatif = 53,9 mg/m³-années - durée médiane d'exposition = 16 ans <p><u>Incidence du MM :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 72 cas de MM chez les travailleurs non exposés - 14 cas de MM chez les travailleurs exposés <p><u>Relation entre l'exposition professionnelle chronique au benzène et le risque de MM :</u></p> <p>Légère augmentation non significative du risque de MM chez les sujets de la cohorte exposés comparativement à ceux non exposés (HR = 1,1 (IC 95% : 0,6-2,0))</p> <p><u>Analyse du risque de MM selon la durée d'exposition ou selon l'exposition cumulée au benzène :</u></p> <p>Absence d'association statistiquement significative chez les sujets exposés, comparativement aux sujets non exposés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en fonction de la durée d'exposition (ex : HR > 24 ans (Q4) = 1,6 (IC 95% : 0,7-3,7), p-trend = 0,56) - en fonction de l'exposition cumulée au benzène (ex : HR > 124,2 mg/m³-années (Q4) = 1,3 (IC 95% : 0,6-3,1), p-trend = 0,51) 	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de sélection - Biais de classement des cas et de l'exposition - Biais de confusion <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude ne met pas en évidence d'association statistiquement significative entre l'exposition professionnelle chronique au benzène et le risque de MM en comparaison interne entre les travailleurs de la cohorte exposés au benzène et les ceux non exposés.</p>
---	---	---	--	--	---

<p>Occupational benzene exposure and the risk of lymphoma subtypes : a meta-analysis of cohort studies incorporating three study quality dimensions</p> <p>02/2011</p> <p>International</p> <p>Jelle Vlaanderen, Qing Lan, Hans Kromhout, Nathaniel Rothman, Roel Vermeulen</p> <p>Méta-analyse</p>	<p><u>Études incluses</u> :</p> <p>44 études de cohortes professionnelles issues de la base de données PubMed, dont 26 relatives au MM</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : études de cohorte publiées dans la littérature scientifique évaluée par des pairs, menées dans un milieu professionnel avec exposition au benzène et rapportant des résultats relatifs à au moins un néoplasme lymphoïde parmi cinq, dont le MM</p> <p><u>Période de publication des études incluses</u> : la 1^{ère} étude incluse a été publiée en 1983 et la plus récente en 2008</p> <p><u>Périodes de suivi des cohortes incluses</u> : la cohorte avec le suivi le plus ancien a débuté en 1937, celle avec le suivi le plus récent s'étend jusqu'en 2003</p>	<p style="text-align: center;">BENZENE</p> <p><u>Série de méta-analyses effectuées en fonction de la qualité des études estimée selon 3 dimensions</u> :</p> <p>1. Stratification selon l'année de début du suivi, en raison de l'évolution des critères diagnostiques des néoplasmes lymphoïdes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - suivi débuté avant 1970 - suivi débuté en 1970 et au-delà <p>2. Stratification selon la force de l'association observée entre l'exposition au benzène et le risque de leucémie aiguë myéloïde (LAM) devant l'hypothèse que toute étude qui n'a pas été en mesure de détecter au moins une association suggestive entre le benzène et la LAM présenterait d'importantes limites méthodologiques:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catégorie A : $RR_{LAM} > 1$; $p < 0,1$ - Catégorie B : $RR_{LAM} > 1$; $0,1 \leq p < 0,2$ - Catégorie C : $RR_{LAM} > 1$; $p \geq 0,2$ - Catégorie D : $RR_{LAM} \leq 1$ - Catégorie E : RR_{LAM} non communiqué <p>3. Stratification selon la qualité de l'évaluation de l'exposition au benzène :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catégorie A : estimations quantitatives - Catégorie B : estimations semi-quantitatives de l'exposition au benzène ou estimations quantitatives de l'exposition à des substances contenant du benzène (ex : essence) - Catégorie C : résultats d'échantillonnage d'hygiène industrielle confirmant la présence de l'exposition dans la cohorte étudiée - Catégorie D : indication qualitative de l'exposition 	<p>Déterminer si l'exposition au benzène est associée à un risque accru de MM en comparant les études de manière globale et selon 3 stratégies d'évaluation de leur qualité méthodologique</p>	<p><u>Secteurs d'activité concernés</u> : industries pétrolières, chimiques et de l'imprimerie, stations-service, fabrications de chaussures et de peintures</p> <p><u>Risque relatif méta-analytique (mRR) global</u> : Légère augmentation non statistiquement significative du risque de MM lié à l'exposition au benzène (mRR = 1,12 (IC 95% : 0,98-1,27) ; 26 études ; 284 sujets exposés)</p> <p><u>Analyses du risque de MM lié à l'exposition au benzène selon</u> :</p> <p>- <u>l'année de début du suivi</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • augmentations non statistiquement significatives (mRR < 1970 = 1,07 (IC 95% : 0,93-1,24), 16 études, 204 sujets exposés ; mRR ≥ 1970 = 1,26 (IC 95% : 0,92-1,71), 10 études, 80 sujets exposés) <p>- <u>le niveau de signification pour la LAM</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • augmentation statistiquement significative du risque pour les études de niveaux les plus élevés (catégories A +/-B) (mRR Catégorie A = 1,56 (IC 95% : 1,11-2,21), 6 études, 56 sujets exposés ; mRR Catégories A à B = 1,49 (IC 95% : 1,13-1,95), 7 études, 69 sujets exposés) • disparition de la significativité dès l'inclusion des études de niveaux de catégories C, D et E (mRR Catégories A à C = 1,19 (IC 95% : 0,94-1,49), 12 études, 137 sujets exposés ; mRR Catégories A à D = 1,15 (IC 95% : 0,95-1,40) ; 14 études, 160 sujets exposés ; mRR Catégories A à E = mRR global) <p>- <u>la qualité d'évaluation de l'exposition</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • absence d'association statistiquement significative malgré une augmentation du mRR avec l'amélioration de la qualité d'évaluation de l'exposition au benzène (mRR Catégorie A = 1,48 (IC 95% : 0,96-2,27), 8 études, 28 sujets exposés ; pas d'étude classée dans la catégorie B ; mRR Catégories A à C = 1,15 (IC 95% : 0,74-1,79), 9 études, 37 sujets exposés ; mRR Catégories A à D = mRR global) 	<p><u>COMMENTAIRES</u> :</p> <p>- Puissance statistique limitée - Biais de publication</p> <p><u>CONCLUSION</u> :</p> <p>Cette étude ne met pas en évidence d'association statistiquement significative entre l'exposition professionnelle au benzène et le risque de MM dans la méta-analyse globale, dans les analyses stratifiées selon l'année de début de suivi des études ni dans les analyses stratifiées selon la qualité d'évaluation de l'exposition au benzène.</p> <p>Un risque accru et significatif de MM est mis en évidence dans les analyses stratifiées selon le niveau de signification pour la LAM, qui est observé uniquement lorsque les études classées aux niveaux de signification les plus élevés (catégorie A +/-B) sont prises en compte.</p>
--	---	--	---	--	---

<p>Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil</p> <p>02/2008</p> <p>Norvège</p> <p>Jorunn Kirkeleit, Trond Riise, Magne Bratveit, Bente E. Moen</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N : cohorte issue du registre norvégien des employeurs et des employés (enregistrement de tout emploi d'au moins 6 semaines avec une durée moyenne de 4h/semaine), avec un enregistrement effectué entre 1981 et 2003, et composée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de sujets exposés : 27 919 travailleurs en mer (« offshore ») de l'industrie pétrolière norvégienne (H : 89% ; F 11%) (extraction de pétrole brut et de gaz naturel et services annexes ; forage pétrolier ; travailleurs du plateau continental norvégien) • de référents : 366 114 travailleurs de la population générale active norvégienne (H : 77% ; F 23%), tirés au sort et appariés selon l'âge, le sexe, la localité de résidence et l'année du 1^{er} emploi enregistré <p><u>Période d'étude</u> : de 1981 au 31/12/2003</p> <p><u>Début de suivi</u> : à la date du 1^{er} emploi enregistré</p> <p><u>Fin de suivi</u> : à la date du diagnostic d'un cancer, de décès ou le 31/12/2003</p>	<p>BENZENE</p> <p><u>Evaluation de l'exposition</u> : Travaillleurs en mer (« offshore ») et en amont (« upstream ») de l'industrie pétrolière norvégienne, considérés exposés au benzène, comparativement aux référents de la population générale active norvégienne, notamment par contact avec le pétrole brut, le gaz naturel et d'autres produits contenant du benzène, à des niveaux d'exposition potentiellement élevés sur des périodes courtes ; absence d'évaluation quantitative de l'exposition au benzène des sujets considérés exposés</p>	<p>Déterminer si les travailleurs employés dans l'industrie pétrolière Norvégienne en amont, exposés au pétrole brut et à d'autres produits contenant du benzène, présentent un risque plus élevé de développer un MM que l'ensemble de la population active norvégienne</p>	<p><u>Incidence du MM</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 16 cas de MM chez les sujets exposés (travailleurs offshore de l'industrie pétrolière norvégienne en amont) - 132 cas de MM chez les référents (population générale active norvégienne) <p><u>Analyses du risque de MM chez les sujets exposés selon 4 catégories d'emploi (opérateur offshore en amont (n = 6 734), forage et entretien de puits (n = 7 049), restauration (n = 2 417) et autres emplois (n = 11 719)) par rapport aux référents</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation statistiquement significative du risque de MM chez les opérateurs offshore en amont par rapport aux référents (RR = 2,49 (IC 95% : 1,21-5,13), n = 9) - Absence d'association statistiquement significative chez les sujets exposés classés dans les autres catégories d'emploi par rapport aux référents <p><u>Analyses du risque de MM pour l'ensemble des sujets exposés et pour les opérateurs en amont selon 2 périodes d'enregistrement du 1^{er} emploi (de 1981 à 1985 ou de 1986 à 2003) par rapport aux référents</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation non statistiquement significative du risque de MM pour l'ensemble des sujets exposés quel que soit la période d'enregistrement du 1^{er} emploi (RR 1981-1985 = 1,74 (IC 95% : 0,90-3,38), n = 11 ; RR 1986-2003 = 1,52 (IC 95% : 0,60-3,86), n = 5) - Augmentation statistiquement significative du risque de MM chez les opérateurs en amont pour la période d'enregistrement du 1^{er} emploi comprise entre 1981 et 1985 (RR = 2,85 (IC 95% : 1,37-5,93), n = 9) 	<p><u>COMMENTAIRES</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de classement de l'exposition - Biais de confusion - Effet travailleur sain <p><u>CONCLUSION</u> :</p> <p>Cette étude met en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de MM chez les opérateurs offshore en amont de l'industrie pétrolière norvégienne, supposés exposés au benzène par contact avec le pétrole brut dans ses différentes phases ainsi qu'à d'autres produits contenant du benzène, par rapport aux référents issus de la population générale active norvégienne.</p> <p>Ce risque accru de MM est également observé chez les opérateurs offshore en amont ayant commencé à travailler dans l'industrie pétrolière norvégienne entre 1981 et 1985, contrairement à ceux ayant débuté entre 1986 et 2003.</p>
--	--	--	---	---	---

<p>Benzene exposure and multiple myeloma a detailed meta-analysis of benzene cohort studies</p> <p>09/2006</p> <p>International</p> <p>Peter F. Infante</p> <p>Méta-analyse</p>	<p><u>Études incluses :</u></p> <p>- 7 études de cohorte professionnelles</p> <p>- <u>Critères d'inclusion</u> : études de cohorte, exposition professionnelle au benzène documentée, données spécifiques au MM disponibles, durée de suivi suffisante pour couvrir la période médiane de latence du MM (estimée à 25 ans par l'auteur) et qualité méthodologique exempte de biais majeurs</p> <p><u>Période de publication des études incluses :</u> la 1^{ère} étude incluse a été publiée en 1983 et la plus récente en 2004</p> <p><u>Périodes de suivi des cohortes incluses :</u> la cohorte avec le suivi le plus ancien a débuté en 1940, celle avec le suivi le plus récent s'étend jusqu'en 1997</p>	<p>BENZENE</p>	<p>Déterminer si les études de cohorte fournissent ou non des preuves d'une association entre l'exposition professionnelle au benzène et le MM</p>	<p><u>Secteurs d'activité concernés</u> : industries chimiques, du caoutchouc et de l'imprimerie, fabrication de chaussures et de peintures</p> <p><u>Résultats par cohorte</u> :</p> <p>- <i>DeCouflé et al.</i>, 1983 : SMR = 4,35 (IC 95% : 0,1-24,2), n = 1</p> <p>- <i>Rinsky et al.</i>, 1987 : SMR = 4,09 (IC 95% : 1,1-10,5), n = 4</p> <p>- <i>Wong</i>, 1987 : SMR = 3,57 (IC 95% : 0,4-12,9), n = 2</p> <p>- <i>Fu et al.</i>, Florence, 1996 : SMR = 2,88 (IC 95% : 0,6 - 8,4), n = 3</p> <p>- <i>Yin et al.</i>, 1996 : SMR = 0,40 (IC 95% : 0,1-10,7), n = 1</p> <p>- <i>Collins et al.</i>, 2003 : SMR = 1,90 (IC 95% : 0,8-3,8), n = 8</p> <p>- <i>Bloemen et al.</i>, 2004 : SMR = 0,72 (IC 95% : 0,2-2,1), n = 3</p> <p><u>Méta-analyse globale</u> :</p> <p>- 22 décès par MM observés (13,67 attendus) : SMR = 1,61 (IC 95% : 1,01-2,44)</p> <p>- Augmentation statistiquement significative du risque de MM avec l'exposition au benzène : RR pondéré = 2,13 (IC 95% : 1,31-3,46)</p>	<p><u>COMMENTAIRES</u> :</p> <p>- Puissance statistique limitée des études incluses</p> <p>- Biais lié à l'hétérogénéité des études incluses</p> <p>- Biais de publication</p> <p><u>CONCLUSION</u> :</p> <p>Cette méta-analyse met en évidence une association positive statistiquement significative entre l'exposition au benzène et le risque de myélome multiple.</p>
<p>Meta-analysis of multiple myeloma and benzene exposure</p> <p>11/2001</p> <p>International</p> <p>Tomoko Sonoda, Yoshie Nagata, Mitsuru Mori, Tadao Ishida, Kohzoh Imai</p> <p>Méta-analyse</p>	<p><u>Études incluses :</u></p> <p>9 études cas-témoins issues d'une recherche dans la base de données MEDLINE effectuée entre 01/1966 et 08/2000</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : études cas-témoins basées sur la population ou en milieu hospitalier, examinant l'association entre le MM et l'exposition professionnelle ou industrielle au benzène, au pétrole, aux produits pétroliers ou aux gaz d'échappement, avec des témoins appariés individuellement à chaque cas selon l'âge et le sexe et des résultats sous forme d'OR avec leurs IC à 95%</p> <p><u>Période de publication des études incluses :</u> la 1^{ère} étude incluse a été publiée en 1986 et la plus récente en 1994</p>	<p>BENZENE</p> <p><u>Sources professionnelles d'exposition au benzène étudiées classées en 4 catégories</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Benzène et/ou solvants organiques 2. Pétrole 3. Produits pétroliers (produits en caoutchouc et/ou plastiques) 4. Gaz d'échappement des moteurs 	<p>Evaluer l'association entre l'exposition professionnelle au benzène et le risque de MM</p>	<p><u>Analyse du risque de MM lié à l'exposition au benzène et/ou aux solvants organiques</u> :</p> <p>Diminution statistiquement significative du risque de MM (OR = 0,74 (IC 95% : 0,60-0,90), n = 8 études)</p> <p><u>Analyse du risque de MM lié à l'exposition au pétrole</u> :</p> <p>Légère augmentation non significative du risque de MM (OR = 1,11 (IC 95% : 0,96-1,28), n = 6 études)</p> <p><u>Analyse du risque de MM lié à l'exposition aux produits pétroliers</u> :</p> <p>Légère augmentation non significative du risque de MM (OR = 1,08 (IC 95% : 0,89-1,33), n = 7 études)</p> <p><u>Analyse du risque de MM lié à l'exposition aux gaz d'échappement des moteurs</u> :</p> <p>Augmentation statistiquement significative du risque de MM (OR = 1,34 (IC 95% : 1,14-1,57), n = 6 études)</p>	<p><u>COMMENTAIRES</u> :</p> <p>- Puissance statistique limitée</p> <p>- Biais de classement relatif aux expositions dans les études cas-témoins</p> <p>- Hétérogénéité dans la classification des expositions entre les études</p> <p>- Biais de publication</p> <p><u>CONCLUSION</u> :</p> <p>Cette méta-analyse ne met pas en évidence d'association positive statistiquement significative entre l'exposition au benzène et le risque de MM.</p> <p>Cependant, elle rapporte un risque accru de MM en lien avec l'exposition aux gaz d'échappement de moteurs de l'ordre de 34%. Les gaz d'échappement étant constitués d'un mélange d'agents chimiques nocifs (benzopyrène, éthylène, toluène, xylène, formaldéhyde, particules en suspension...etc.), ce résultat ne peut être totalement imputé à l'exposition au benzène.</p>

<p>Pooled study of occupational exposure to aromatic hydrocarbon solvents and risk of multiple myeloma</p> <p>11/2018</p> <p>International (Canada, Etats-Unis, Europe)</p> <p>Anneclaire J. De Roos, John Spinelli, Elizabeth B. Brown, Djordje Atanackovic, Dalsu Baris, Leslie Bernstein, Parveen Bhatti, Nicola J. Camp, Brian C. Chiu, Jacqueline Clavel, Wendy Cozen, Silvia De Sanjosé, James A. Dosman, Jonathan N. Hofmann, John R. McLaughlin, Lucia Miligi, Alain Monnereau, Laurent Orsi, Mark P. Purdue, Leah H. Schinasi, Guido J. Tricot, Sophia S. Wang, Yawei Zhang, Brenda M. Birmann, Pierluigi Cocco</p> <p>Etude cas-témoins regroupée</p>	<p><u>Population étudiée</u> : issue de 9 études cas-témoins participant au consortium international d'épidémiologie du lymphome (InterLymph)</p> <p><u>Critères d'inclusion et d'exclusion des études</u> : méthodologie avec confirmation histologique des MM diagnostiqués et collecte des antécédents professionnels ; exclusion des sujets n'ayant jamais occupé d'emploi en dehors du domicile et ceux pour qui les données sur l'éducation et l'ethnie étaient manquantes</p> <p><u>Cas</u> : 2 854 cas de MM diagnostiqués entre 1977 et 2004</p> <p><u>Témoins</u> : 10 743 sujets issus de la population générale ou d'hôpitaux, appariés selon l'âge, le sexe, voire le centre d'étude ou l'ethnie</p>	<p>SOLVANTS ORGANIQUES</p> <p><u>Solvants étudiés</u> : benzène, toluène et xylène et leur association ("BTX" = Benzène + Toluène + Xylène)</p> <p><u>Evaluation des expositions</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - absence d'estimation quantitative - pour chaque solvant, attribution d'un niveau de probabilité (faible ou possible, moyen ou probable, élevé ou certain) et d'un niveau d'intensité (concentration moyenne d'exposition : faible, moyenne ou élevée) en combinant les historiques professionnels des participants à une matrice emploi-exposition (MEE) puis en ajustant le niveau de probabilité sur la base d'expositions autodéclarées ou évaluées par des experts dans les études individuelles (7 études sur 9) - calcul de l'intensité cumulée, en additionnant pour tous les emplois, l'intensité de l'exposition multipliée à la durée de l'emploi ; répartition en 4 quartiles - emplois sans lien avec la MEE considérés non exposés ; intensité d'exposition spécifique à l'emploi considérée faible si l'industrie n'est pas indiquée 	<p>Étudier l'association entre l'exposition professionnelle à des solvants de la famille des hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène et xylène) et le risque de MM</p>	<p><u>Population de référence</u> : sujets non exposés</p> <p><u>Facteurs de confusion considérés</u> : âge, sexe, éducation, ethnie, étude et centre d'étude</p> <p><u>Co-expositions</u> : 99,8% des sujets exposés au toluène et au xylène ; 82,3% exposés au benzène et au toluène ou au xylène</p> <p><u>Durée médiane d'exposition</u> : benzène = 13 ans ; toluène et le xylène = 10 ans</p> <p><u>Analyses du risque de MM selon l'intensité cumulée de l'exposition</u> : Légères augmentations non statistiquement significatives pour l'exposition au benzène, au toluène, au xylène et au BTX uniquement dans le 4^{ème} quartile (OR BENZENE = 1,16 (IC 95% : 0,98-1,37), p = 0,10, n = 1014 ; OR TOLUENE = 1,12 (IC 95% : 0,94-1,34), p = 0,22, n = 852 ; OR XYLENE = 1,12 (IC 95% : 0,95-1,33), p = 0,22, n = 817 ; OR BTX = 1,16 (IC 95% : 0,98-1,36), p = 0,14, n = 1059)</p> <p><u>Analyses du risque de MM selon l'intensité cumulée et la probabilité d'exposition</u> : Augmentation statistiquement significative pour l'exposition au benzène, au toluène, au xylène et au BTX uniquement pour le 4^{ème} quartile avec une probabilité élevée d'exposition (OR BENZENE = 1,42 (IC 95% : 1,08-1,86), p = 0,01, n = 297 ; OR TOLUENE = 1,63 (IC 95% : 1,25-2,12), p = 0,0007, n = 296 ; OR XYLENE = 1,63 (IC 95% : 1,25-2,13), p = 0,0006, n = 288 ; OR BTX = 1,57 (IC 95% : 1,22-2,03), p = 0,001, n = 332)</p> <p><u>Analyses du risque de MM selon l'intensité cumulée et la période de décalage, pour une probabilité d'exposition élevée</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exposition au Benzène ou au BTX : <ul style="list-style-type: none"> • augmentation non statistiquement significative pour une exposition à plus de 20 ans du diagnostic de MM (OR BENZENE = 1,19 (IC 95% : 0,89-1,59), p = 0,16, n = 258 ; OR BTX = 1,30 (IC 95% : 0,98-1,72), p = 0,09, n = 276) • augmentation statistiquement significative pour une exposition moins de 20 ans avant le diagnostic de MM (OR BENZENE = 1,87 (IC 95% : 1,28-2,73), p = 0,002, n = 140 ; OR BTX = 2,07 (IC 95% : 1,47-2,92), p = 0,0007, n = 166) - Exposition au Toluène ou au Xylène : <ul style="list-style-type: none"> • augmentation statistiquement significative pour une exposition à plus de 20 ans du diagnostic de MM (OR TOLUENE = 1,46 (IC 95% : 1,09-1,96), p = 0,03, n = 243 ; OR XYLENE = 1,45 (IC 95% : 1,08-1,94), p = 0,03, n = 241) • augmentation statistiquement significative pour une exposition survenue moins de 20 ans avant le diagnostic de MM (OR TOLUENE = 2,31 (IC 95% : 1,61-3,31), p = 0,001, n = 145 ; OR XYLENE = 2,42 (IC 95% : 1,68-3,48), p = 0,001, n = 138) 	<p><u>COMMENTAIRES</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biais de sélection - Biais de mémorisation - Biais de classement de l'exposition - Difficulté à distinguer les effets individuels du benzène, du toluène et du xylène - Biais de confusion - Hétérogénéité modérée entre les études pour le benzène <p><u>CONCLUSION</u> :</p> <p>Cette étude cas-témoins regroupée met en évidence des associations positives statistiquement significatives entre le risque de MM et l'exposition professionnelle au benzène, au toluène, au xylène ou au BTX mais uniquement pour des niveaux d'intensité cumulée et une probabilité d'exposition les plus élevés, avec une augmentation du risque de l'ordre de 42% pour le benzène et de 63% pour le toluène ou le xylène.</p> <p>L'étude rapporte également un risque accru et significatif du risque de MM lorsque l'exposition professionnelle à ces solvants a lieu moins de 20 ans avant le diagnostic. Seules les expositions professionnelles au toluène et au xylène survenues plus de 20 ans avant le diagnostic augmentent de manière significative le risque de MM, bien que cette augmentation soit plus faible.</p>
--	--	--	---	--	--

<p>Risk of leukemia and multiple myeloma associated with exposure to benzene and other organic solvents: evidence from the Italian multicenter case-control study</p> <p>11/2008</p> <p>Italie</p> <p>Adele Seniori Costantini, Alessandra Benvenuti, Paolo Vineis, David Kriebel, Rosario Tumino, Valerio Ramazzotti, Stefania Rodella, Emanuele Stagnaro, Paolo Crosignani, Dino Amadori, Dario Mirabelli, Letizia Sommani, Isabella Belletti, Loredana Troscel, Luciano Romeo, Giuseppe Miceli, Giulio Andrea Tozzi, Igino Mendico, Simona Alberghini Maltoni, Lucia Miligi</p> <p>Etude cas-témoins</p>	<p>Cas : 263 cas de MM (H : 49%, F : 51%) diagnostiqués entre 1991 et 1993 chez des sujets de 6 régions italiennes (Turin, Imperia, Forli, Florence, Raguse, Latina) âgés entre 20 et 74 ans</p> <p>Témoins : 1100 sujets sélectionnés au hasard dans les fichiers démographiques des mêmes municipalités concernées par les cas, appariés par sexe et par groupe d'âge de 5 ans</p>	<p>SOLVANTS ORGANIQUES</p> <p>Solvants étudiés : hydrocarbures aromatiques, hydrocarbures chlorés, hydrocarbures techniques, hydrocarbures aliphatiques, dérivés d'hydrocarbures oxygénés ; benzène, styrène, xylène, toluène, dichlorométhane (DCM), tétrachloroéthylène (PCE), trichloroéthylène (TCE), 1,1,1-trichloroéthane (TCA)</p> <p><u>Evaluation de l'exposition :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - absence d'estimation quantitative des expositions - informations recueillies lors d'entretiens individuels avec questionnaires (historique professionnel, ATCD personnels médico-chirurgicaux et d'imagerie (radiographies) et familiaux, traitements, éducation, mode de vie, exposition extra-professionnelle aux solvants et pesticides, utilisation de teintures capillaires, lieux de résidences) - pour chaque sujet, attribution d'un niveau qualitatif d'exposition à chaque solvant basé sur l'analyse de questionnaires spécifiques à l'emploi ou à l'industrie par des experts en hygiène industrielle évaluant le niveau de probabilité et d'intensité de chaque exposition : <ul style="list-style-type: none"> • 3 niveaux de probabilité : faible, moyenne et élevée • 4 niveaux d'intensité (concentration estimée) : très faible, faible, moyenne, élevée - 2 classes d'exposition regroupées : "très faible/faible" et "moyenne/élevée" 	<p>Evaluer l'association entre l'exposition à différents solvants organiques et le risque de MM</p>	<p><u>Population de référence</u> : sujets n'ayant jamais utilisé l'un des solvants répertoriés</p> <p><u>Co-expositions</u> : 67% des sujets exposés au benzène, au toluène et/ou au xylène, tout niveau d'exposition confondu</p> <p>Absence d'association statistiquement significative entre le risque de MM chez les sujets exposés de manière "très faible/faible" ou "moyenne/élevée" à chacun des solvants étudiés, par rapport aux sujets non exposés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Résultats non disponibles</u> pour le styrène, le DCM, le PCE et le TCA - <u>OR < 1 et non statistiquement significatifs</u> quel que soit le niveau d'intensité d'exposition pour les hydrocarbures techniques, les hydrocarbures aliphatiques et le toluène - <u>OR > 1 et non statistiquement significatifs</u> selon certains niveaux d'intensité d'exposition pour le(s) : <ul style="list-style-type: none"> • Hydrocarbures aromatiques (OR moyenne/élevée = 1,2 (IC 95% : 0,7-2,0)) • Hydrocarbures chlorés (OR très faible/faible = 1,5 (IC 95% : 0,8-3,0) ; OR moyenne/élevée = 1,1 (IC 95% : 0,6-2,1)) • Dérivés d'hydrocarbures oxygénés (OR très faible/faible = 1,8 (IC 95% : 0,7-5,0)) • Benzène (OR moyenne/élevée = 1,9 (IC 95% : 0,9-3,9)) • Xylène (OR moyenne/élevée = 1,2 (IC 95% : 0,4-3,2)) • TCE (OR très faible/faible = 1,5 (IC 95% : 0,7-3,5)) - <u>OR < 1 et non statistiquement significatifs</u> pour les autres niveaux d'intensité d'exposition à ces mêmes solvants <p>Risque accru et significatif de MM chez les sujets exposés uniquement au benzène (OR = 2,3 (IC 95% : 1,0-5,4), n = 11)</p> <p>Absence d'association statistiquement significative entre le risque de MM et l'exposition aux hydrocarbures aromatiques, aux hydrocarbures chlorés, au benzène, au xylène, au toluène ou au TCE pour des durées d'exposition inférieures ou supérieures à 15 ans</p>	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de mémorisation - Biais de classement de l'exposition - Biais de confusion <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude rapporte un risque accru et significatif de MM uniquement pour l'exposition au benzène qui, à la limite de la significativité, repose sur un très petit nombre de sujets et présente un intervalle de confiance large.</p> <p>Elle ne met par ailleurs pas en évidence d'augmentation significative du risque de MM pour l'exposition aux autres solvants quel que soit la durée ou l'intensité estimée d'exposition.</p>
--	---	--	--	---	--

<p>1,3-Butadiene, styrene and lymphohaematopoietic cancers among North American synthetic rubber polymer workers : exposure-response analyses</p> <p>12/2021</p> <p>Amérique du nord (Etats-Unis et Canada)</p> <p>Nalini Sathiakumar, Bolanle E Bolaji, Ilene Brill, Ligong Chen, Meghan Tipre, Mark Leader, Tarun Arora, Elizabeth Delzell</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N = 21 087 travailleurs (H : 79% ; F : 21%) employés avant le 01/01/1992 au sein d'une des 6 usines nord-américaines de fabrication de caoutchouc synthétique incluses dans l'étude</p> <p><u>Période d'étude :</u> de 1943 au 31/12/2009</p> <p><u>Début du suivi :</u> - Hommes : à la date à laquelle ils ont accumulé 1 an d'emploi ou à la 1^{ère} date à laquelle des registres complets de l'usine étaient disponibles - Femmes : à la date d'embauche ou à la 1^{ère} date à laquelle des registres complets de l'usine étaient disponibles</p> <p><u>Fin du suivi :</u> à la date de décès, de la perte de suivi ou le 31/12/2009</p>	<p>1,3-BUTADIENE et STYRENE</p> <p><u>Evaluation des expositions :</u> Estimations en ppm-années, à partir des historiques professionnels, de matrices emploi-exposition spécifiques aux 6 usines, basées sur les tâches effectuées, les mesures environnementales historiques et les changements dans les processus de production</p>	<p>Évaluer la relation entre l'exposition professionnelle au 1,3-butadiène et au styrène et la mortalité par MM dans une cohorte de travailleurs de 6 usines nord-américaines fabriquant des polymères de caoutchouc synthétique</p>	<p><u>Population de référence :</u> sujets de la cohorte non exposés</p> <p><u>Résultats généraux :</u> - Sur les 21 087 travailleurs, 14 004 classés exposés au 1,3-butadiène et 15 422 classés exposés au styrène - <u>Valeurs médiane et moyenne d'exposition au 1,3-butadiène</u> : 48 ppm-années et 187 ppm-années respectivement - <u>Valeurs médiane et moyenne d'exposition au styrène</u> : 11 ppm-années et 38 ppm-années respectivement - Exposition plus élevée chez les hommes ; exposition variable selon l'usine, le statut salarial, la période d'embauche et l'ethnie</p> <p><u>Mortalité par MM :</u> 60 décès par MM recensés</p> <p><u>Analyse de la relation entre la mortalité par MM et l'exposition au 1,3-butadiène ou au styrène par quartile d'exposition cumulée :</u> - absence d'association significative liée à l'exposition au 1,3-butadiène (RR_{Q1} = 0,61 (IC 95% : 0,27-1,35), n = 10 ; RR_{Q2} = 0,74 (IC 95% : 0,32-1,71), n = 10 ; RR_{Q3} = 0,69 (IC 95% : 0,29-1,60), n = 10 ; RR_{Q4} = 1,01 (IC 95% : 0,43-2,42), n = 11) - absence d'association significative liée à l'exposition au styrène (RR_{Q1} = 0,96 (IC 95% : 0,42-2,20), n = 10 ; RR_{Q2} = 0,61 (IC 95% : 0,26-1,40), n = 11 ; RR_{Q3} = 0,44 (IC 95% : 0,19-1,04), n = 11 ; RR_{Q4} = 0,84 (IC 95% : 0,34-2,08), n = 11)</p>	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de classement de l'exposition - Biais d'information et de perte de suivi - Difficulté à distinguer les effets individuels du 1,3-butadiène et du styrène - Biais de confusion <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude ne met pas en évidence d'association positive statistiquement significative entre les expositions professionnelles au 1,3-butadiène et au styrène et le risque de MM.</p>
--	--	--	---	--	---

<p>Cancer mortality update with an exposure response analysis among styrene-exposed workers in the reinforced plastics boatbuilding industry</p> <p>07/2018</p> <p>Etats-Unis</p> <p>Stephen J. Bertke, James H. Yiin, Robert D. Daniels</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N = 5 201 travailleurs employés au moins 1 jour entre le 01/01/1959 et le 31/09/1978 dans l'une des 2 usines de construction de bateaux en plastique renforcé de fibres de verre et de matériaux composites, appelés "bateaux GRP" ("<i>glass fiber-reinforced plastic and composites boat</i>")</p> <p><u>Période d'étude :</u> du 01/01/1959 au 31/12/2016</p> <p><u>Début du suivi :</u> le lendemain de l'embauche entre 1959-1978 ou le 01/01/1960</p> <p><u>Fin du suivi :</u> à la date de décès, de la dernière observation si perdu de vue ou le 31/12/2016</p>	<p>STYRENE</p> <p><u>Evaluation de l'exposition :</u> basée sur la combinaison des historiques professionnels des sujets, des mesures d'hygiène industrielle effectuées en 1978 (concentration de styrène dans l'air variant de 42,5 ppm à 71,7 ppm selon l'usine) et d'une classification des postes de travail en 5 groupes selon leur potentiel d'exposition au styrène :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Haute exposition (salariés en contact direct avec le styrène : opérateurs de fibre de verre et plasticiens) 2. Faible exposition (salariés ayant peu de contact avec le styrène : tapissiers, ouvriers généraux, contremaîtres) 3. Exposition occasionnelle/intermittente (agents de sécurité, d'entretien et de nettoyage) 4. Exposition négligeable (ouvriers d'assemblage) 5. Aucune exposition (personnel administratif) 	<p>Analyser l'association entre l'exposition professionnelle au styrène et la mortalité par MM chez les travailleurs de l'industrie de la construction de bateaux en plastique renforcé dans l'Etat de Washington</p>	<p><u>Mortalité par MM :</u> 13 décès par MM recensés</p> <p><u>Comparaison de la mortalité par MM des travailleurs de la cohorte exposés au styrène par rapport à celle de la population générale de l'Etat de Washington :</u> Augmentation non statistiquement significative du taux de mortalité par MM dans la cohorte par rapport à celui de la population générale de l'Etat de Washington (SMR = 1,33 (IC 95% : 0,71-2,27), n = 13)</p> <p><u>Comparaison de la mortalité par MM des travailleurs de la cohorte classés dans le groupe "Haute exposition" au styrène par rapport aux autres travailleurs de la cohorte :</u> Augmentation non statistiquement significative de la mortalité par MM chez les travailleurs de la cohorte classés dans le groupe "Haute exposition" (RR = 2,0 (IC 95% : 0,5-7,0), n = 11)</p>	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de classement de l'exposition - Biais d'information et de perte de suivi - Biais de confusion <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude met en évidence une augmentation non significative du risque de MM chez les travailleurs exposés au styrène.</p>
--	--	---	--	---	---

<p>The relationship between multiple myeloma and occupational exposure to six chlorinated solvents</p> <p>06/2011</p> <p>Etats-Unis</p> <p>Laura S. Gold, Patricia A. Stewart, Kevin Milliken, Mark Purdue, Richard Severson, Noah Seixas, Aaron Blair, Patricia Hartge, Scott Davis, Anneclaire J. De Roos</p> <p>Etude cas-témoins</p>	<p><u>Cas</u> : 180 cas de MM (H : 55% ; F : 45%) diagnostiqués entre le 01/01/2000 et le 31/03/2002 dans les régions de Seattle-Puget Sound (Washington) et de Detroit (Michigan), âgés entre 35 et 74 ans</p> <p><u>Témoins</u> : 481 sujets issus de la population générale, résidents des régions de Seattle-Puget Sound ou de Detroit entre 09/1998 et 12/2002, sélectionnés à partir d'une étude cas-témoins sur le LNH, sans ATCD de MM, de plasmocytome, de LNH ou de VIH et âgés entre 35 et 74 ans</p> <p>Inclusion des sujets sur entretiens individuels avec recueil des antécédents professionnels (informations détaillées de tous les emplois occupés pendant au moins 1 an entre 1941 pour les cas ou 1946 pour les témoins et la date d'inscription à l'étude) +/- questionnaire(s) spécifique(s) pour 20 professions à risque d'exposition aux solvants selon les historiques professionnels de chaque sujet et uniquement si ces professions ont été exercées au moins 2 ans</p>	<p>SOLVANTS CHLORES</p> <p><u>Solvants étudiés</u> : 1,1,1-trichloroéthane (TCA), trichloréthylène (TCE), dichlorométhane (DCM), perchloroéthylène (PCE), tétrachlorure de carbone, chloroforme</p> <p><u>Evaluation des expositions</u> à chacun des 6 solvants : attribution de paramètres d'exposition (probabilité, fréquence, intensité et confiance) à chaque emploi et au cas par cas à partir des historiques professionnels, de questionnaires spécifiques et de matrices emploi-exposition</p> <p><u>Probabilité d'exposition</u> : pourcentage théorique de travailleurs déclarant la même information et qui auraient probablement été exposés au solvant</p> <p>"0" : < 1% des sujets susceptibles d'être exposés "1" : 1 à < 10% des sujets susceptibles d'être exposés "2" : 10 à < 50% des sujets susceptibles d'être exposés "3" : 50 à < 90% des sujets susceptibles d'être exposés "4" : ≥ 90% des sujets susceptibles d'être exposés</p> <p><u>Scores de fréquence, d'intensité et de confiance attribués pour tous les emplois de probabilité ≥ 1</u> :</p> <p>- Fréquence : durée moyenne d'exposition à un solvant par semaine "0" : < 15 minutes ; "1" : 15 minutes à < 1h ; "2" : 1h à 10h ; "3" : 11h à 20h ; "4" : > 20h</p> <p>- Intensité : concentration estimée de solvant dans la zone respiratoire du sujet pendant la période d'exposition "1" : ≤ 10 ppm ; "2" : > 10 et ≤ 100 ppm ; "3" : > 100 et ≤ 200 ppm ; "4" : > 200 ppm</p> <p>- Niveau de confiance :</p> <ul style="list-style-type: none"> • "1" : littérature contradictoire ou aucune information disponible (professions considérées non exposées) • "2" : 1 score (probabilité, fréquence ou intensité) basé sur la littérature ou l'auto-déclaration • "3" : 2 scores sont basés sur la littérature ou l'auto-déclaration • "4" : les 3 scores sont basés sur la littérature ou sur l'auto-déclaration 	<p>Evaluer les associations entre le risque de développer un MM et l'exposition à 6 solvants chlorés : le 1,1,1-trichloroéthane, le trichloroéthylène, le dichlorométhane, le perchloroéthylène, le tétrachlorure de carbone et le chloroforme</p>	<p><u>Population de référence</u> : sujets considérés non exposés (= score de probabilité < 2 dans tous les emplois) au solvant considéré</p> <p><u>Co-variables prises en compte</u> : sexe, âge, ethnie, éducation, région</p> <p><u>Co-expositions des témoins</u> : TCE + tétrachlorure de carbone = 16% ; TCE + DCM = 13% ; TCE + TCA = 11% ; tétrachlorure de carbone + DCM = 9,1% ; TCA + DCM = 11% ; tétrachlorure de carbone + TCA = 6,7%</p> <p><u>Exposition à l'un des 6 solvants et risque de MM</u> : Augmentation significative du risque (OR = 1,5 (IC 95% : 1,0-2,3))</p> <p><u>Exposition au TCA et risque de MM</u> : - Augmentation significative du risque (OR = 1,8 (IC 95% : 1,1-2,9), n = 101) et lorsque les professions à indice de confiance faible sont considérées non exposées (OR = 2,2 (IC 95% : 1,1-4,4), n = 40) - Pas de tendance à l'augmentation du risque avec la durée d'exposition, l'exposition cumulée ou l'exposition cumulée décalée de 10 ans</p> <p><u>Exposition au TCE et risque de MM</u> : - Augmentation non significative du risque (OR = 1,4 (IC 95% : 0,9-2,1), n = 204) qui devient significative lorsque les professions à indice de confiance faible sont considérées non exposées (OR = 1,7 (IC 95% : 1,0-2,7), n = 118) - Tendance à l'augmentation du risque avec la durée d'exposition et avec l'exposition cumulée +/- décalée de 10 ans</p> <p><u>Exposition au DCM et risque de MM</u> : - Augmentation non significative du risque (OR = 1,5 (IC 95% : 0,9-2,3), n = 138) qui devient significative lorsque les professions à indice de confiance faible sont considérées non exposées (OR = 2,0 (IC 95% : 1,2-3,2), n = 91) - Tendance à l'augmentation du risque avec la durée d'exposition et avec l'exposition cumulée +/- décalée de 10 ans</p> <p><u>Exposition au PCE et risque de MM</u> : - Augmentation non significative du risque (OR = 1,4 (IC 95% : 0,9-2,4), n = 92) et lorsque les professions à indice de confiance faible sont considérées non exposées (OR = 1,5 (IC 95% : 0,8-2,9), n = 44) - Augmentation statistiquement significative à l'exposition cumulée la plus élevée (OR = 2,5 (IC 95% : 1,1-5,4), n = 29) et à celle décalée de 10 ans (OR = 2,5 (IC 95% : 1,1-5,6), n = 27)</p> <p><u>Exposition au Tétrachlorure de carbone et risque de MM</u> : Augmentation non significative du risque (OR = 1,1 (IC 95% : 0,7-1,8), n = 121) et lorsque les professions à indice de confiance faible sont considérées non exposées (OR = 1,6 (IC 95% : 0,8-3,0), n = 54)</p> <p><u>Exposition au Chloroforme et risque de MM</u> : Augmentation non significative du risque de MM (OR = 1,4 (IC 95% : 0,7-2,8), n = 41) et lorsque les professions à indice de confiance faible sont considérées non exposées (OR = 2,5 (IC 95% : 0,8-7,6), n = 13)</p>	<p>COMMENTAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de sélection - Biais de mémorisation - Biais de classement de l'exposition - Difficulté à distinguer les effets individuels des solvants chlorés étudiés - Biais de confusion <p>CONCLUSION :</p> <p>Cette étude cas-témoins rapporte un risque accru et significatif de MM chez les sujets exposés professionnellement à l'un des 6 solvants étudiés ainsi que chez les sujets exposés au 1,1,1-trichloroéthane.</p> <p>Des augmentations significatives du risque de MM sont également observées pour des expositions professionnelles au trichloroéthylène, au dichlorométhane et au perchloroéthylène uniquement lorsque les professions à indice de confiance faible ont été considérées comme non exposées.</p>
---	--	---	---	--	--

<p>A meta-analysis of occupational trichloroethylene exposure and multiple myeloma or leukaemia</p> <p>10/2006</p> <p>Etats-Unis et Europe</p> <p>Dominik D. Alexander, Pamela J. Mink, Jeffrey H. Mandel, Michael A. Kelsch</p> <p>Méta-analyse</p>	<p><u>Etudes incluses</u> :</p> <p>8 études de cohorte et cas-témoins issues de la base de données PubMed dont 7 études de cohortes portées sur le risque de MM :</p> <p>- 3 études sur des travailleurs de l'aérospatiale ou de l'aéronautique aux Etats-Unis</p> <p>- 4 études sur des travailleurs d'autres professions probablement exposés au TCE (biosurveillance ou mesures d'hygiène industrielles) en Europe</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <p>études de cohorte ou cas-témoins avec identification de la population de travailleurs exposée au TCE, présentant des estimations de RR pour les codes de la Classification internationale des maladies (CIM) correspondant au MM ou présentant des données permettant de calculer les RR pour les populations de travailleurs exposées</p> <p><u>Période de publication des études incluses</u> :</p> <p>la 1^{ère} étude incluse a été publiée en 1994 et la plus récente en 2003</p>	<p>TRICHLOROETHYLENE (TCE)</p> <p><u>Evaluation de l'exposition</u> :</p> <p>- Pour les 3 études américaines : basée sur les descriptions de poste, les antécédents professionnels et les données d'hygiène industrielle disponibles</p> <p>- Pour 3 études européenne sur 4 : basée sur les données de biosurveillance des concentrations urinaires d'acide trichloracétique (U-TCA), métabolite du TCE</p> <p>- Pour la dernière étude européenne : basée sur des mesures historiques</p>	<p>Examiner la relation entre l'exposition professionnelle au TCE et le risque de développer un MM</p>	<p><u>Estimation du risque relatif global</u> :</p> <p>Très légère augmentation non statistiquement significative entre l'exposition au TCE et le risque de MM (RR = 1,05 (IC 95% : 0,80-1,38), n = 7 études (62 cas de MM et de décès par MM), p_{HETEROGENEITE} = 0,94)</p>	<p><u>COMMENTAIRES</u> :</p> <p>- Puissance statistique limitée</p> <p>- Biais de classement de l'exposition</p> <p>- Biais de confusion (expositions à d'autres solvants et produits chimiques notamment)</p> <p><u>CONCLUSION</u> :</p> <p>Cette méta-analyse ne met pas en évidence d'association statistiquement significative entre l'exposition professionnelle au TCE et le risque de MM.</p>
---	--	---	---	--	--

<p>Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lymphatic and hematopoietic neoplasms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies</p> <p>01/11/2016</p> <p>International</p> <p>Gianfranco Alicandro, Matteo Rota, Paolo Boffetta, Carlo La Vecchia</p> <p>Revue systématique et méta-analyse</p>	<p><u>Etudes incluses</u> :</p> <p>41 études de cohorte professionnelles de travailleurs fortement exposés aux HAP, employés dans diverses industries, issues d'une recherche sur PubMed et EMBASE effectuée le 24/02/2016 sans restriction de période</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : rédigées en anglais, en français ou en italien et comportant des résultats sur l'incidence et/ou la mortalité d'hémopathies malignes, dont le MM</p> <p><u>Industries et nombre de sujets</u> :</p> <p>Fonderies de fer et d'acier (n = 12), alumineries (n = 11), cokeries (n = 6), usines de fabrication d'électrodes en carbone (n = 6), travailleurs de l'asphalte (n = 2), travailleurs exposés à la créosote (n = 1), travailleurs des distilleries de goudrons (n = 1), travailleurs des distilleries de goudrons et couvreurs (n = 1)</p>	<p>HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (HAP)</p> <p><u>Evaluation de l'exposition</u> :</p> <p>A partir de chaque étude incluse, extraction des données suivantes : pays, taille de la population, activité professionnelle, période d'emploi, durée du suivi, population de référence et résultats d'incidence ou de mortalité (nombre de cas ou de décès observés, estimations de l'effet (SIR, SMR, RR) et des IC à 95% correspondants ou, cas échéant, calcul de ces paramètres à partir des données brutes)</p>	<p>Evaluer l'association entre l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et le risque de développer une hémopathie maligne, dont un MM</p>	<p><u>Estimations méta-analytiques (modèle à effet aléatoire) du risque de MM chez les travailleurs exposés aux HAP selon le secteur d'activité</u> :</p> <p>- Fonderies de fer et d'acier : Absence d'association statistiquement significative (mRR = 1,00 (IC 95% : 0,67-1,51), 4 études, 23 cas de MM)</p> <p>- Production d'aluminium : Augmentation non statistiquement significative du risque (Meta-RR = 1,18 (IC 95% : 0,93-1,50), 5 études, 68 cas de MM)</p> <p>- Travailleurs des distilleries de goudrons : aucun cas de MM</p> <p>- Travailleurs de l'asphalte et couvreurs : Diminution non statistiquement significative du risque (mRR = 0,72 (IC 95% : 0,42-1,23), 2 études, 13 cas de MM)</p> <p>- Travailleurs exposés à la créosote : 1 seule étude de cohorte rétrospective rapporte une augmentation significatif du taux de mortalité par MM mais uniquement chez les travailleurs payés à l'heure (SMR = 4,01, IC 95% : 1,47-8,73, 6 décès par MM)</p>	<p><u>COMMENTAIRES</u> :</p> <p>- Puissance statistique limitée</p> <p>- Biais de classement de l'exposition</p> <p>- Biais de confusion</p> <p><u>CONCLUSION</u> :</p> <p>Cette méta-analyse ne met pas en évidence d'association positive statistiquement significative entre l'exposition aux HAP et le risque de MM.</p> <p>Une seule étude de cohorte rétrospective rapporte un risque accru et significatif de MM chez certains travailleurs exposés à la créosote, néanmoins basée sur seulement 6 cas et avec un intervalle de confiance large.</p>
--	--	---	--	---	--

<p>Cancer risks in chemical production workers exposed to 2-mercaptobenzothiazole</p> <p>04/2009</p> <p>Royaume-Uni</p> <p>T. Sorahan</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N : sous-cohorte de 363 hommes exposés au MBT issus d'une cohorte de 2160 travailleurs employés au moins 6 mois entre 1955 et 1984 dans une usine de fabrication de produits chimiques (inhibiteurs et accélérateurs de vulcanisation, antioxydants et autres produits pour l'industrie du caoutchouc) au Pays de Galles</p> <p><u>Période d'étude :</u> - <u>étude de mortalité :</u> du 01/01/1955 au 31/12/2005 - <u>étude d'incidence :</u> de 1971 au 31/12/2005</p> <p><u>Début du suivi :</u> à la fin de la période minimale d'emploi de 6 mois, le 01/01/1955 ou à la date de 1^{ère} exposition au MBT</p> <p><u>Fin du suivi :</u> à la date de décès, d'émigration, de perte de suivi ou le 31/12/2005</p>	<p>2-MERCAPTOBENZOTHIAZOLE (MBT)</p> <p><u>Période de fabrication du MBT et ses dérivés :</u> de 1932 à 2001</p> <p><u>Evaluation de l'exposition :</u> - <u>estimation rétrospective</u> basée sur les mesures limitées de surveillance du MBT et ses dérivés disponibles à partir de 1977, les archives de l'entreprise (manuels des processus et autres documents) afin de reconstituer les niveaux d'exposition avant 1977, les historiques d'emploi détaillés (1930-1988) des travailleurs et des témoignages d'employés de longue date afin d'affiner les estimations</p> <p>- détermination de 5 niveaux d'exposition par poste occupé (nul, très faible, faible, moyen et élevé de 0 à 20 mg/m³)</p> <p>- calcul de l'exposition cumulée en fonction de la concentration estimée et de la durée de l'emploi classée en 4 catégories : 0 mg/m³-années ; 0,01-21,24 mg/m³-années ; 21,25 - 63,74 mg/m³-années et ≥ 63,75 mg/m³-années</p>	<p>Étudier l'incidence et la mortalité par MM liées à l'exposition professionnelle au 2-mercaptobenzothiazole (MBT), chez des travailleurs employés d'une usine de fabrication de produits chimiques au Pays de Galles</p>	<p><u>Analyse du risque de MM en comparaison à la population générale de l'Angleterre et du Pays de Galles :</u></p> <p>- <u>Mortalité par MM :</u> Augmentation non statistiquement significative du taux de mortalité chez les travailleurs exposés au MBT (SMR = 4,40 (IC 95% : 0,91-12,87), n = 3)</p> <p>- <u>Incidence du MM :</u> Augmentation statistiquement significative du taux d'incidence de MM chez les travailleurs exposés au MBT (SRR = 4,65 (IC 95% : 1,27-11,91), n = 4, p < 0,05)</p> <p><u>Analyse de l'incidence du MM en comparaison interne par catégorie d'exposition cumulée estimée au MBT</u> (travailleurs de la cohorte exposés (n = 363) comparés aux autres travailleurs employés de l'usine et non exposés (n = 1797)) :</p> <p>- <u>Exposition cumulée estimée à 0,01-21,24 mg/m³-années :</u> augmentation statistiquement significative du risque de MM (RR ajusté à l'âge et à la période calendaire = 8,95 (IC 95% : 1,26-63,6), n = 2, p < 0,05 ; RR avec ajustements supplémentaires = 10,21 (IC 95% : 1,27-81,7), n = 2, p < 0,05)</p> <p>- <u>Exposition cumulée estimée à 21,25 - 63,74 mg/m³-années :</u> augmentation statistiquement significative du risque de MM (RR ajusté à l'âge et à la période calendaire = 18,38 (IC 95% : 2,59-130,6), n = 2, p < 0,01 ; RR avec ajustements supplémentaires = 20,57 (IC 95% : 2,58-164), n = 2, p < 0,01)</p> <p>- <u>Exposition cumulée estimée à ≥ 63,75 mg/m³-années :</u> 0 cas de MM</p> <p>Tendances significatives entre l'incidence du MM et l'exposition cumulée au MBT :</p> <ul style="list-style-type: none"> • p = 0,013 pour les RR ajustés à l'âge et à la période calendaire • p = 0,019 pour les RR avec ajustements supplémentaires 	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <p>- Puissance statistique limitée - Biais de classement de l'exposition - Biais d'information et de perte de suivi - Biais de confusion (aniline et autres produits chimiques)</p> <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude de cohorte suggère un risque accru de MM chez les travailleurs exposés au 2-mercaptobenzothiazole en comparaison à la population générale ou en comparaison interne. Toutefois, l'interprétation des résultats doit rester prudente en raison d'analyses portées sur de très petits nombres de cas avec des intervalles de confiance extrêmement larges.</p>
--	--	--	---	--	--

<p>Mortality among 24,865 workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) in three electrical capacitor manufacturing plants : A ten-year update</p> <p>03/2014</p> <p>Etats-Unis</p> <p>Avima M. Ruder, Misty J. Hein, Nancy B. Hopf, Martha A. Waters</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N : 24 865 travailleurs employés durant au moins 1 jour durant la période d'utilisation des PCB au sein de 3 usines de fabrication de condensateurs électriques, situées dans l'Indiana (1957-1977), le Massachusetts (1939-1976) et dans l'État de New York (1946-1977)</p> <p><u>Période d'étude :</u> de 1960 au 31/12/2008</p> <p><u>Début du suivi :</u> à la date qualifiée de 1^{ère} exposition ou à la date de début des enregistrements (le 01/01/1940 ou le 01/01/1960)</p> <p><u>Fin du suivi :</u> à la date du décès, de perte de suivi ou le 31/12/2008</p>	<p>POLYCHLOROBIPHENYLES (PCB)</p> <p><u>Exposition aux PCB :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - utilisés jusqu'en 1977 comme fluide diélectrique dans la fabrication de condensateurs avec des formulations variables dans le temps et d'une usine à l'autre - exposition par inhalation et par voie cutanée <p><u>Evaluation de l'exposition :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - estimations rétrospectives de l'exposition cumulée aux PCB (en unités-jours ou unités-années) pour chaque travailleur, à partir des antécédents professionnels et de matrices emploi-exposition semi-quantitatives spécifiques à chaque usine (basées sur les enquêtes du NIOSH (<i>National Institute for Occupational Safety and Health</i>) et les dossiers des usines) - chaque emploi est classé selon l'intensité et la fréquence de l'exposition : <ul style="list-style-type: none"> • exposition par inhalation (à partir des données de concentration d'air attribuant des unités d'exposition en ppm) • exposition par voie cutanée (absence de donnée quantitative, estimation qualitative) • exposition totale (estimée en multipliant l'intensité par la fréquence) 	<p>Etudier la relation entre l'exposition aux polychlorobiphényles (PCB) et la mortalité par MM chez des travailleurs employés de 3 usines de fabrication de condensateurs aux Etats-Unis</p>	<p><u>Analyse de la mortalité par MM chez les travailleurs de la cohorte exposés aux PCB par rapport à la population générale aux USA :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - légère augmentation non significative du taux de mortalité par MM dans la cohorte (SMR = 1,12 (IC 95% : 0,82-1,50), n = 45) - augmentation non significative du taux de mortalité par MM chez les : <ul style="list-style-type: none"> • travailleurs employés au moins 3 mois (SMR = 1,31 (IC 95% : 0,94-1,78), n = 41) • hommes employés au moins 3 mois (SMR = 1,32 (IC 95% : 0,82-2,01), n = 21) • femmes employées au moins 3 mois (SMR = 1,30 (IC 95% : 0,80-2,01), n = 20) - diminution non significative du taux de mortalité par MM chez les travailleurs employés moins de 3 mois (SMR = 0,45 (IC 95% : 0,12-1,14), n = 4) <p><u>Analyse de la mortalité par MM chez les travailleurs de la cohorte exposés aux PCB et employés au moins 3 mois, selon l'usine d'emploi et en comparaison à la population générale de l'Etat où l'usine est située :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Usine de l'Indiana : diminution non significative du taux de mortalité par MM (SMR = 0,40 (IC 95% : 0,05-1,46), n = 2) - Usine du Massachusetts : augmentation non significative du taux de mortalité par MM (SMR = 1,32 (IC 95% : 0,78-2,09), n = 18) - Usine de l'État de New York : augmentation significative du taux de mortalité par MM (SMR = 1,74 (IC 95% : 1,08-2,66), n = 21) <p><u>Analyse de la mortalité par MM chez les travailleurs de la cohorte employés au moins 3 mois selon l'exposition cumulée estimée aux PCB en comparaison aux travailleurs de la cohorte soumis à une exposition < 40 000 unités-jours :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentations non significatives de la mortalité par MM (SRR $\geq 40\ 000$ - < 150 000 unités-jours = 1,02 (IC 95% : 0,39-2,65), n = 9 ; SRR $\geq 150\ 000$ - < 600 000 unités-jours = 1,12 (IC 95% : 0,43-2,92), n = 9 ; SRR $\geq 600\ 000$ unités-jours = 1,31 (IC 95% : 0,52-3,32), n = 9) - Tendance à l'augmentation de la mortalité par MM avec l'augmentation de l'estimation de l'exposition cumulée aux PCB (test de tendance globale = p < 0,001) 	<p>COMMENTAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biais de classement de l'exposition - Biais d'information et de perte de suivi - Effet travailleur sain - Biais de confusion <p>CONCLUSION :</p> <p>Cette étude met en évidence une augmentation significative du taux de mortalité par MM uniquement chez les travailleurs exposés aux PCB employés depuis au moins 3 mois dans l'usine de fabrication de condensateurs électriques de l'État de New York, en comparaison à la population générale. Des augmentations du taux de mortalité par MM chez les travailleurs exposés aux PCB sont observées dans les autres analyses, mais restent non significatives.</p> <p>En comparaison interne, une tendance significative de l'augmentation du risque de mortalité par MM avec l'augmentation de l'exposition aux PCB est observée, suggérant l'existence d'un possible effet dose-réponse.</p>
---	---	---	--	---	---

<p>Risk of cancer among hairdressers and related workers : a meta-analysis</p> <p>12/2009</p> <p>International (14 pays, principalement aux Etats-Unis et en Europe mais également le Japon et la Nouvelle-Zélande)</p> <p>Bahi Takkouche, Carlos Regueira-Mendez, Agustin Montes-Martinez</p> <p>Méta-analyse</p>	<p><u>Population étudiée</u> : coiffeurs, barbiers, esthéticiennes de sexe féminin et masculin</p> <p><u>Etudes incluses</u> : 247 études épidémiologiques, dont 19 relatives au risque de MM, issues d'une recherche systématique dans plusieurs bases de données dont MEDLINE (de 1966 à 03-2009), EMBASE (de 1980 à 2009) et LILACS (de 1982 à 2009)</p>	<p>LES METIERS DE COIFFEURS, BARBIERS et ESTHETICIENNES</p> <p>Exposition professionnelle chronique des coiffeurs et des professionnels apparentés à de nombreux produits chimiques contenus dans les colorants, les décolorants, les shampoings et les revitalisants capillaires (substances potentiellement cancérigènes, solvants volatiles, acétone, gaz propulseurs, aérosols, formaldéhyde, méthacrylates, nitrosamines, etc.)</p>	<p>Analyser la relation entre l'exposition professionnelle chronique à des produits chimiques potentiellement cancérigènes et le risque de MM chez les coiffeurs et chez les professionnels apparentés</p>	<p>Parmi les 19 études relatives au risque de MM analysées :</p> <p>Augmentation statistiquement significative du risque de MM dans :</p> <p>- 2 études cas-témoins sur 8 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Figgs et al.</i> : RR = 1,7 (IC 95% : 1,1-2,6) • <i>Miligi et al.</i> : RR = 11,1 (IC 95% : 1,8-67,0) <p>- 2 rapports de mortalité proportionnelles sur 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Spinelli et al.</i> : RR = 6,19 (IC 95% : 1,27-18,11) • <i>Lamba et al.</i> : RR = 1,21 (IC 95% : 1,06-1,39) <p>1 étude de cohorte sur 8 : <i>Guidotti et al.</i> : RR = 3,73 (IC 95% : 2,53-5,51)</p> <p>Risques Relatifs groupés :</p> <p>Augmentation statistiquement significative du risque de MM :</p> <p>- Modèle à effets fixes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • toutes les études : RR = 1,38 (IC 95% : 1,25-1,54), p = 0,0001 • études d'incidence : RR = 1,60 (IC 95% : 1,33-1,92), p = 0,0002 • études de cohorte : RR = 1,94 (IC 95% : 1,62-2,32), p = 0,0001 • études cas-témoins : RR = 1,30 (IC 95% : 1,15-1,48), p = 0,01 <p>- Modèle à effets aléatoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • toutes les études : RR = 1,62 (IC 95% : 1,22-2,14), p = 0,0001 • études d'incidence : RR = 1,57 (IC 95% : 1,04-2,37), p = 0,0002 • études de cohorte : RR = 1,89 (IC 95% : 1,20-2,97), p = 0,0001 • études cas-témoins : RR = 1,75 (IC 95% : 1,17-2,63), p = 0,01 	<p><u>COMMENTAIRES</u> :</p> <p>Biais lié à l'hétérogénéité des études</p> <p><u>CONCLUSION</u> :</p> <p>Cette méta-analyse met en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de MM, de l'ordre de 62%, chez les coiffeurs et les professionnels apparentés, par rapport à la population générale.</p>
---	--	---	---	--	---

<p>Cancer incidence among firefighters : 45 years of follow-up in five Nordic countries</p> <p>06/2014</p> <p>Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède</p> <p>Eero Pukkala, Jan Ivar Martinsen, Elisabete Weiderpass, Kristina Kjaerheim, Elsebeth Lynge, Laufey Tryggvadottir, Pär Sparén, Paul A. Demers</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N : 16 422 sapeurs-pompiers (H : 100% ; femmes exclues) âgés de 30 à 64 ans au moment où ils ont participé à un recensement informatisé de la population :</p> <ul style="list-style-type: none"> - au Danemark (1970 ; n = 760), - en Finlande (1970, 1980, 1990 ; n = 4 740), - en Islande (1981 ; n = 199), - en Norvège (1960, 1970, 1980 ; n = 2 579) - ou en Suède (1960, 1970, 1980, 1990 ; n = 8 144), <p>ayant exercé leur métier plus de la moitié des heures de travail normales au cours de l'année de recensement et encore en vie et présents dans le pays au 1^{er} janvier suivant l'année du recensement</p> <p><u>Période d'étude :</u> de 1961 à 2005</p> <p><u>Début du suivi :</u> le 1^{er} janvier de l'année suivant le 1^{er} recensement disponible auquel le sujet a participé</p> <p><u>Fin du suivi :</u> à la date de décès, d'émigration ou le 31/12/2003 au Danemark et en Norvège, le 31/12/2004 en Islande et en Finlande et le 31/12/2005 en Suède</p>	<p>LE METIER DE SAPEUR-POMPIER</p> <p>Exposition professionnelle à de nombreux agents cancérogènes connus ou suspectés (ex : amiante, fumées d'incendie de composants variables selon les matériaux brûlés, benzène, formaldéhyde, hydrocarbures aromatiques polycycliques, particules fines, gaz d'échappement des moteurs diesels, etc.) ainsi qu'au travail posté et de nuit.</p>	<p>Etudier le risque de MM chez les sapeurs-pompiers de 5 pays nordiques</p>	<p><u>Analyses de l'incidence du MM dans la cohorte par rapport aux populations générales masculines des pays étudiés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 pays nordiques : légère augmentation non significative (SIR : 1,13 (IC 95% : 0,81-1,53), n = 41) - Danemark : légère augmentation non significative (SIR : 1,08 (IC 95% : 0,22-3,16), n = 3) - Finlande : absence de différence significative (SIR : 0,96 (IC 95% : 0,35-2,10), n = 6) - Islande : 0 cas de MM - Norvège : absence de différence significative (SIR : 0,96 (IC 95% : 0,44-1,82), n = 9) - Suède : augmentation non significative (SIR : 1,32 (IC 95% : 0,83-1,97), n = 23) <p><u>Analyses de l'incidence du MM dans la cohorte en fonction de l'âge par rapport à la population générale masculine des 5 pays nordiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - de 30 à 49 ans : 0 cas de MM - de 50 à 69 ans : absence de différence significative (SIR : 0,90 (IC 95% : 0,53-1,45), n = 17) - ≥ 70 ans : augmentation statistiquement significative (SIR : 1,69 (IC 95% : 1,08-2,51), n = 24) <p><u>Analyses de l'incidence du MM dans la cohorte en fonction de la période de suivi par rapport à la population générale masculine des 5 pays nordiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - de 1961 à 1975 : légère augmentation non significative (SIR : 1,17 (IC 95% : 0,32-2,99), n = 4) - de 1976 à 1990 : absence de différence significative (SIR : 0,87 (IC 95% : 0,44-1,57), n = 11) - de 1991 à 2005 : augmentation non significative (SIR : 1,28 (IC 95% : 0,84-1,88), n = 26) 	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Absence d'évaluation des expositions - Effet travailleur sain - Biais de confusion <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude rapporte une augmentation statistiquement significative du taux d'incidence de MM uniquement chez les sapeurs-pompiers âgés d'au moins 70 ans, en comparaison à la population générale.</p> <p>Aucune association positive statistiquement significative n'est mise en évidence dans l'ensemble de la cohorte, dans les autres groupes d'âge ou selon la période de suivi.</p>
---	--	---	---	--	---

<p>Cancer risks in a population-based study of agricultural workers : results from the Taiwan's Farmers and Health Cohort study</p> <p>01/09/2023</p> <p>Taiwan</p> <p>Wei-Liang Chen, Gwan-Ling Lin, Yu-Jen Lin, Ting-Yao Su, Chung-Ching Wang, Wei-Te Wu</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N : 1 175 149 travailleurs agricoles à Taïwan (H : 58,5% ; F 41,5 %) inscrits au programme d'assurance maladie des agriculteurs du pays (agriculteurs à temps plein avec au moins 90 jours par an de travail au sein de l'exploitation et possédant au moins 0,1 hectare de terre agricole)</p> <p><u>Période d'étude :</u> du 01/01/2000 au 31/12/2018</p>	<p>LE METIER D'AGRICULTEUR</p> <p>Expositions professionnelles multiples variables selon les conditions de travail, telles que les rayons ultraviolets, les températures élevées, les agents microbiens, les endotoxines, les pesticides, les gaz d'échappement des moteurs, les solvants, les métaux, la poussière de céréales, la silice cristalline, etc.</p>	<p>Evaluer le risque de MM chez les travailleurs agricoles à Taïwan par rapport à la population générale</p>	<p><u>Population de référence :</u> 1 175 149 individus sélectionnés dans la population générale de Taïwan (H : 58,5% ; F 41,5 %) et appariés à la cohorte de travailleurs agricoles selon l'âge, le sexe et le lieu de résidence</p> <p><u>Analyse de l'incidence du MM dans la cohorte d'agriculteurs selon le sexe, en comparaison à la population de référence et avec un délai de latence de 2 ans :</u></p> <p>- <u>Hommes</u> : augmentation non statistiquement significative (HR = 1,16 (IC 95% : 0,97-1,39), n = 555)</p> <p>- <u>Femmes</u> : augmentation statistiquement significative (HR = 1,29 (IC 95% : 1,02-1,63), n = 283)</p>	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <p>- Absence d'évaluation des expositions professionnelles - Biais de confusion</p> <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude met en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de MM uniquement chez les agricultrices à Taïwan par rapport à la population générale.</p> <p>Le risque de MM chez les agriculteurs est légèrement augmenté mais reste à la limite de la significativité.</p>
--	---	---	---	--	---

<p>Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma</p> <p>04/2004</p> <p>Etats-Unis</p> <p>Dalsu Baris, Debra T. Silverman, Linda Morris Brown, G. Marie Swanson, Richard B. Hayes, Ann G. Schwartz, Jonathan M. Liff, Janet B. Schoenberg, Linda M. Pottern, Raymond S. Greenberg, Patricia A. Stewart</p> <p>Etude cas-témoins</p>	<p><u>Cas</u> : 573 cas de MM diagnostiqués entre le 01/08/1986 et le 30/04/1989, chez des sujets âgés entre 30 et 79 ans, résidant à Atlanta, à Détroit ou dans le New Jersey</p> <p><u>Témoins</u> : 2131 sujets sélectionnés dans la population générale au cours de la même période et au sein des mêmes régions géographiques que les cas, appariés selon l'âge, le sexe, l'ethnie</p> <p><u>Période d'étude</u> : du 01/08/1986 au 30/04/1989</p>	<p>LA PROFESSION, LE FAIT DE VIVRE OU DE TRAVAILLER DANS UNE FERME ET L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX PESTICIDES</p> <p><u>Evaluation des exposition</u> :</p> <p>- <i>Entretiens individuels avec recueil d'informations</i> (données socio-démographiques, antécédents professionnels, de vie et de travail dans une ferme, ATCD médicaux, facteurs alimentaires et de tabagisme)</p> <p>- <i>Le fait de vivre ou de travailler dans une ferme</i> = avoir vécu ou travaillé dans une ferme/un ranch à l'adolescence ou à l'âge adulte pendant une période de six mois</p> <p>- <i>Exposition professionnelle aux pesticides</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> évaluation de l'exposition aux pesticides, aux insecticides, aux fongicides et aux herbicides à partir d'une matrice emploi-exposition, élaborée par un hygiéniste industriel et basée sur la littérature identification des pesticides utilisés attribution d'un niveau d'exposition ("0" = nul, "1" = faible, "2-4" = modéré/élevé) et de probabilité d'exposition ("0" = nul, "1" = faible, "2-4" = modéré/élevé) à la combinaison profession/industrie pour chaque participant 	<p>Déterminer si certaines professions sont à risque de survenue d'un MM.</p> <p>Evaluer l'association entre le risque de MM et le fait de vivre ou de travailler dans une ferme, ainsi qu'entre le risque de MM et l'exposition professionnelle aux pesticides.</p>	<p>Analyses de l'incidence du MM en fonction de la profession :</p> <ul style="list-style-type: none"> augmentations significatives du risque de MM chez : <ul style="list-style-type: none"> <i>les pharmaciens/diététicien(ne)s/thérapeutes</i> (OR = 6,10 (IC 95% : 1,65-22,5), n = 6 cas et 4 témoins) <i>les professions de services</i> (OR = 1,30 (IC 95% : 1,02-1,65), n = 125 cas et 447 témoins) <i>les couvreurs</i> (OR = 3,29 (IC 95% : 1,10-9,80), n = 6 cas et 8 témoins) <i>les imprimeurs de précision</i> (OR = 10,10 (IC 95% : 1,03-98,50), n = 3 cas et 1 témoin) <i>les opérateurs d'équipement de chauffage</i> (OR = 4,70 (IC 95% : 1,40-15,80), n = 6 cas et 5 témoins) <i>les travailleurs effectuant des tâches de moulage et de coulage à la main</i> (OR = 2,93 (IC 95% : 1,02-8,43), n = 6 cas et 9 témoins) augmentation non significative du risque chez <i>les exploitants agricoles</i> (OR = 1,32 (IC à 95% : 0,66-2,66), n = 11 cas et 38 témoins) OR non significatifs pour les autres professions <p><u>Analyses de l'incidence du MM avec le fait de vivre/travailler dans une ferme</u> : augmentation statistiquement significative pour les sujets vivant ou travaillant au sein d'une exploitation comprenant un élevage de moutons (OR = 1,66 (IC 95% : 1,03-2,66), n = 29 cas et 58 témoins)</p> <p><u>Analyses de l'incidence du MM en fonction de l'exposition aux pesticides</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> Exposition faible : <ul style="list-style-type: none"> diminution non significative pour les insecticides (OR = 0,82 (IC 95% : 0,57-1,18), n = 46 cas et 201 témoins) augmentations non significatives pour les : <ul style="list-style-type: none"> pesticides (OR = 1,13 (IC 95% : 0,90-1,41), n = 151 cas et 545 témoins) herbicides (OR = 1,45 (IC 95% : 0,78-2,69), n = 15 cas et 39 témoins) fongicides (OR = 1,15 (IC 95% : 0,91-1,44), n = 145 cas et 487 témoins) Exposition modérée/élevée : <ul style="list-style-type: none"> augmentations non significatives pour les : <ul style="list-style-type: none"> pesticides (OR = 1,25 (IC 95% : 0,89-1,75), n = 57 cas et 181 témoins) herbicides (OR = 1,48 (IC 95% : 0,72-3,04), n = 11 cas et 29 témoins) insecticides (OR = 1,60 (IC 95% : 0,79-3,25), n = 12 cas et 28 témoins) fongicides (OR = 2,31 (IC 95% : 0,67-7,95), n = 4 cas et 8 témoins) 	<p>COMMENTAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Absence de données quantitatives relatives aux expositions aux pesticides - Impossibilité de distinguer l'exposition personnelle d'une vie à la ferme de l'exposition professionnelle du travail à la ferme - Biais de classement - Biais de confusion <p>CONCLUSION :</p> <p>Cette étude cas-témoins met en évidence une augmentation significative du risque de MM dans plusieurs professions ou groupes de professions, notamment dans le groupe des pharmaciens, diététicien(ne)s et thérapeutes, chez les professions de services, les couvreurs, les imprimeurs de précision, les opérateurs d'équipement de chauffage et les travailleurs effectuant des tâches de moulage et de coulage à la main. Toutefois, ces analyses sont parfois basées sur un très petit nombre de cas et de témoins, avec des intervalles de confiance souvent larges.</p> <p>Une augmentation significative du risque de MM est également observée chez les sujets de l'étude vivant ou travaillant dans une ferme avec un élevage de moutons. Néanmoins, il est impossible de distinguer l'exposition personnelle d'une vie à la ferme de l'exposition professionnelle du travail à la ferme.</p> <p>Par ailleurs, aucune association positive et statistiquement significative n'est observée entre le risque de MM et l'exposition professionnelle aux pesticides.</p>
---	---	---	--	--	---

<p>Occupationnels exposure to pesticides and multiple myeloma in the AGRICAN cohort</p> <p>11/2019</p> <p>France</p> <p>Séverine Tual, Amandine Busson, Mathilde Boulanger, Marine Renier, Clément Piel, Camille Pouchieu, Romain Pons, Stéphanie Perrier, Noémie Levêque-Morlais, Patrick Karuranga, Clémentine Lemarchand, AGRICAN-Group, Elisabeth Marcotullio, Anne-Valérie Guizard, Alain Monnereau, Isabelle Baldi, Pierre Lebailly</p> <p>Cohorte prospective</p>	<p>N : 155 192 participants (H : 56% ; F 44%) affiliés à la Mutualité Sociale Agricole (MSA), âgés d'au moins 18 ans au moment de l'inscription effectuée entre le 01/11/2005 et le 31/12/2007 via un questionnaire, actifs ou retraités du secteur agricole et vivant dans l'une des 11 régions françaises couvertes par un registre du cancer basé sur la population au moment de l'inscription</p> <p><u>Période d'étude :</u> du 01/11/2005 au 31/12/2013</p> <p><u>Début du suivi :</u> à la date de réception du questionnaire entre le 01/11/2005 et le 31/12/2007</p> <p><u>Fin du suivi :</u> à la date de diagnostic du 1^{er} cancer incident, à la date de décès, à la date d'émigration des zones étudiées, à la date de perte de suivi ou au 31/12/2013</p>	<p>PESTICIDES</p> <p><u>Evaluation de l'exposition :</u> basée sur les informations recueillies via le questionnaire d'inscription, avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les calendriers professionnels couvrant 13 types de cultures et 5 types d'élevage - <u>pour chaque culture :</u> données d'utilisation de pesticides, de traitement des semences et d'exposition secondaire potentielle lors de certaines tâches agricoles (attribution d'un niveau d'exposition faible ou élevé selon les pratiques) en tenant compte de la surface et des années de début et de fin de chaque tâche - <u>pour les élevages :</u> données d'usage d'insecticides sur les animaux, de réalisation de soins, de désinfection du matériel de traite et des étables, en tenant compte du nombre d'animaux et de la durée d'élevage - les informations relatives à l'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI) (gants, combinaisons, masques à cartouches) en tenant compte de la fréquence d'utilisation (jamais, occasionnellement, systématiquement) - des données démographiques et de mode de vie afin d'ajuster les analyses aux éventuels facteurs de confusion 	<p>Évaluer l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de MM chez les agriculteurs de la cohorte AGRICAN (AGRICulture et CANcer), en tenant compte des expositions liées aux cultures, à l'élevage et aux désinfections dans les bâtiments d'élevage.</p>	<p><u>Population de référence :</u> agriculteurs de la cohorte jamais exposés à l'activité spécifique étudiée</p> <p><u>Incidence du MM :</u> 269 cas recensés (H : 159 ; F : 110) âge moyen au diagnostic = 75,9 ans (± 9,8 ans)</p> <p><u>Analyses de l'incidence du MM chez les agriculteurs utilisant des pesticides sur les cultures et les semences par rapport à la population de référence :</u> augmentation statistiquement significative pour l'utilisation de pesticides :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>avant débuté dans les années 1960 :</u> HR = 2,22 (IC 95% : 1,22-4,03), n = 12 - <u>sur tout type de culture pendant 20 à 40 ans :</u> HR = 1,56 (IC 95% : 1,05-2,32), n = 35 - <u>sur les cultures de maïs :</u> HR = 1,47 (IC 95% : 1,04-2,08), n = 44, p ≤ 0,05 - <u>sur les cultures de maïs pendant plus de 20 ans :</u> HR = 1,73 (IC 95% : 1,08-2,78), n = 21, p < 0,01 - <u>sur les semences pendant 10 à 20 ans :</u> HR = 2,04 (IC 95% : 1,05-3,95), n = 10 <p><u>Analyses de l'incidence du MM chez les agriculteurs utilisant des insecticides sur les animaux par rapport à la population de référence :</u> augmentation significative pour l'utilisation d'insecticides:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>sur les animaux avec un début avant les années 1960 :</u> HR = 1,79 (IC 95% : 1,13-2,82), n = 23 - <u>sur les animaux avec un début dans les années 1980 :</u> HR = 2,93 (IC 95% : 1,26-6,82), n = 7 - <u>quel que soit le type d'élevage :</u> HR = 1,48 (IC 95% : 1,11-1,98), n = 83, p ≤ 0,05 - <u>quel que soit le type d'élevage et depuis moins de 20 ans :</u> HR = 2,17 (IC 95% : 1,21-3,89), n = 13 - <u>quel que soit le type d'élevage pendant 20 à 40 ans :</u> HR = 1,70 (IC 95% : 1,06-2,74), n = 21 - <u>sur les chevaux pendant au moins 10 ans :</u> HR = 2,77 (IC 95% : 1,22-6,27), n = 6, p = 0,01 - <u>sur au moins 4 chevaux :</u> HR = 5,46 (IC 95% : 2,02-14,74), n = 4, p < 0,01 <p><u>Analyses de l'incidence du MM chez les agriculteurs utilisant du désinfectant dans les étables par rapport à la population de référence :</u> augmentation significative quel que soit le type d'élevage (HR = 1,40 (IC 95% : 1,05-1,86), n = 88, p ≤ 0,05)</p>	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique parfois limitée - Biais de mémorisation - Absence d'information sur le type de pesticides, d'insecticides ou de désinfectants et absence de données quantitatives - Biais d'information et de perte de suivi - Biais de confusion <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude de cohorte met en évidence un risque accru et significatif de MM dans différentes situations d'utilisation des pesticides sur les cultures, notamment chez les agriculteurs ayant commencé à en utiliser dans les années 1960 et dans le cadre de leur utilisation sur des cultures de maïs, lors de l'utilisation d'insecticides sur les animaux et de désinfectant dans les étables.</p>
---	---	--	---	---	---

<p>Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users</p> <p>08/2011</p> <p>Grande-Bretagne</p> <p>G. Frost, T. Brown, A.-H. Harding</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p><u>N</u> : 62 960 (H : 94% ; F : 6%) utilisateurs britanniques de pesticides agricoles, titulaires d'un certificat de compétence délivré par "City & Guilds Land Based Services" entre 1987 et 2003</p> <p>Période d'étude : - étude d'incidence : de 1987 au 31/12/2004 - étude de mortalité : de 1987 au 31/12/2005</p> <p>Début du suivi : à la date du 1^{er} test effectué pour obtenir la certification</p> <p>Fin du suivi : à la date du décès, de perte de suivi ou de fin de l'étude (le 31/12/2004 pour l'étude d'incidence et le 31/12/2005 pour celle de mortalité)</p>	<p>PESTICIDES AGRICOLES</p>	<p>Comparer la mortalité et l'incidence du MM chez les utilisateurs britanniques de pesticides agricoles certifiés, susceptibles d'être exposés à ces derniers à long terme et à de faibles niveaux dans le cadre de leur travail, à celles de la population générale de Grande-Bretagne</p>	<p>Population de référence : population générale de Grande-Bretagne</p> <p>Analyses de l'incidence du MM chez les utilisateurs de pesticides agricoles selon le sexe par rapport à la population de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cohorte totale : 35 cas de MM recensés - chez les hommes de la cohorte : augmentation significative du taux d'incidence du MM (SIR = 1,49 (IC 95% : 1,05-2,13), n = 31, p < 0,05) - chez les femmes de la cohorte : augmentation significative du taux d'incidence du MM (SIR = 10,9 (IC 95% : 4,10-29,1), n = 4, p < 0,001) <p>Analyses de la mortalité par MM chez les utilisateurs de pesticides agricoles selon le sexe par rapport à la population de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cohorte totale : 17 décès par MM recensés - chez les hommes de la cohorte : augmentation non significative du taux de mortalité du MM (SMR = 1,28 (IC 95% : 0,77-2,12), n = 15) - chez les femmes de la cohorte : augmentation significative du taux de mortalité du MM (SMR = 10,8 (IC 95% : 2,70-43,2), n = 2, p < 0,01) 	<p>COMMENTAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Absence d'information relative à l'exposition des membres de la cohorte aux pesticides - Biais de confusion - Effet travailleurs sains <p>CONCLUSION :</p> <p>Cette étude met en évidence une augmentation statistiquement significative de l'incidence du MM chez les utilisateurs de pesticides agricoles, potentiellement exposés à long terme et à faibles niveaux dans le cadre de leur travail, par rapport à la population générale de Grande-Bretagne. Ce risque de développer un MM est multiplié par un facteur d'environ 1,5 chez les hommes de la cohorte et d'environ 11 chez les femmes. Néanmoins, le résultat chez les femmes est à interpréter avec prudence car il est basé sur un très petit nombre de cas et son intervalle de confiance est très large.</p> <p>Une augmentation statistiquement significative de la mortalité par MM chez les femmes de la cohorte par rapport à la population générale de Grande-Bretagne est également observée. Ce risque de décès par MM est multiplié par un facteur d'environ 11 dont l'interprétation doit également être prudente pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment. La mortalité par MM chez les hommes de la cohorte est augmentée mais de manière non significative.</p> <p>Par ailleurs, cette étude ne prouve pas l'existence d'un lien de causalité entre l'exposition aux pesticides et le risque de MM, principalement en raison de l'absence de toute information relative à l'exposition aux pesticides et à l'absence de prise en compte de potentiels facteurs de confusion.</p>
--	---	------------------------------------	---	--	--

<p>Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men : results of a French case-control study</p> <p>05/2009</p> <p>France</p> <p>Laurent Orsi, Laurene Delabre, Alain Monnereau, Philippe Delval, Christian Berthou, Pierre Fenaux, Gerald Marit, Pierre Soubeyran, Françoise Hugué, Noël Milpied, Michel Leporrier, Denis Hémon, Xavier Troussard, Jacqueline Clavel</p> <p>Etude cas-témoins</p>	<p><u>Cas</u> : 491 cas de néoplasmes lymphoïdes, dont 56 cas de MM (H : 100%) diagnostiqués et confirmés histologiquement chez des sujets âgés de 20 à 75 ans, recrutés dans les 6 mois suivant le diagnostic au sein de 6 centres hospitaliers en France (Brest, Caen, Nantes, Lille, Toulouse et Bordeaux) et résidant dans le département de l'hôpital ou dans les départements voisins immédiats</p> <p><u>Témoins</u> : 456 hommes sans ATCD de néoplasme lymphoïde, recrutés dans les mêmes hôpitaux que les cas (principalement dans les services d'orthopédie et de rhumatologie), résidant dans les mêmes zones que les cas et appariés selon l'âge (± 3 ans) et le centre hospitalier</p> <p><u>Période d'étude</u> : de 09/2000 à 12/2004</p>	<p>PESTICIDES</p> <p><u>Evaluation de l'exposition</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - basée sur des informations recueillies à partir : <ul style="list-style-type: none"> • d'un 1^{er} questionnaire standardisé auto-administré (données socio-économiques, lieux de résidence, historiques professionnels avec informations détaillées pour chaque emploi occupé au moins 6 mois) • d'un entretien individuel avec un 2nd questionnaire standardisé (ATCD médicaux personnels et familiaux, mode de vie, utilisation domestique de pesticides) • et, si le sujet a déjà travaillé au moins 6 mois dans le domaine agricole (n = 168 ; 97 cas et 71 témoins), un questionnaire professionnel agricole spécifique (poste de travail et statut, localisation, superficie et période d'occupation des exploitations agricoles, types et taille des cultures et élevages, liste des pesticides utilisés sur les cultures et dans les bâtiments agricoles avec les modalités de préparation et de pulvérisation, nombre et durées d'applications, etc.) - informations analysées par un hygiéniste du travail et un agronome en aveugle ayant et entretiens téléphoniques supplémentaires pour certains sujets (n = 95) - attribution d'un niveau de probabilité d'exposition (possible ou certaine) aux cultures, aux élevages et aux pesticides 	<p>Etudier la relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de MM</p>	<p><u>Population de référence</u> : sujets de l'étude n'ayant jamais occupé le métier ou été exposés à la culture, à l'animal ou au pesticide considéré</p> <p><u>Analyses du risque de MM selon le métier, le type de culture et d'élevage par rapport à la population de référence</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation significative du risque de MM pour : <ul style="list-style-type: none"> • les agriculteurs, travailleurs agricoles ou forestiers : OR = 2,2 (IC 95% : 1,1-4,6), n = 19 cas et 71 témoins • les propriétaires d'exploitations agricoles : OR = 4,1 (IC 95% : 1,6-10,5), n = 10 cas et 23 témoins • la culture de céréales : OR = 2,2 (IC 95% : 1,0-5,2), n = 11 cas et 35 témoins • la culture de maïs : OR = 2,7 (IC 95% : 1,0-7,2), n = 7 cas et 19 témoins • la culture de vignes : OR = 4,6 (IC 95% : 1,4-14,9), n = 6 cas et 11 témoins - Augmentation non significative pour les travailleurs agricoles salariés, les cultures de betteraves, de pommes de terre, de végétaux et de fourrages, les élevages de bovins, de cochons, de lapins et de volailles - Absence d'association significative pour les élevages de moutons et de chevaux <p><u>Analyses du risque de MM selon la catégorie et la famille chimique des pesticides utilisés par rapport à la population de référence</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation significative du risque de MM pour l'utilisation professionnelle : <ul style="list-style-type: none"> • de pesticides : OR = 3,5 (IC 95% : 1,6-7,7), n = 15 cas et 37 témoins • d'insecticides : OR = 2,8 (IC 95% : 1,2-6,5), n = 2 cas et 8 témoins • d'insecticides à base de pyréthrine : OR = 3,1 (IC 95% : 1,0-10,0), n = 5 cas et 14 témoins • de fongicides : OR = 3,2 (IC 95% : 1,4-7,2), n = 13 cas et 32 témoins • de fongicides à base de carbamates : OR = 2,9 (IC 95% : 1,0-8,6), n = 6 cas et 15 témoins • de fongicides à base d'imide : OR = 3,3 (IC 95% : 1,0-11,0), n = 5 cas et 10 témoins • d'herbicides : OR = 2,9 (IC 95% : 1,3-6,5), n = 12 cas et 32 témoins • d'herbicides dérivés de la picoline : OR = 3,9 (IC 95% : 1,0-14,7), n = 4 cas et 8 témoins et • d'herbicides dérivés de l'urée : OR = 7,2 (IC 95% : 1,8-28,4), n = 5 cas et 6 témoins - Augmentation non significative du risque de MM pour les insecticides organochlorés et organophosphorés, les fongicides à base de triazole, les herbicides à base de phénoline, de phénoxy, de triazine, d'ammoniums quaternaires et le glyphosate (RR GLYPHOSATE : 2,4 (IC 95% : 0,8-7,3), n = 5 cas et 18 témoins) - Absence d'association significative pour les herbicides à base d'amides 	<p><u>COMMENTAIRES</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de sélection - Biais de mémorisation - Biais de classement de l'exposition - Biais de confusion <p><u>CONCLUSION</u> :</p> <p>Cette étude met en évidence une augmentation significative du risque de MM chez les travailleurs agricoles (OR = 2,2), qui apparaît encore plus marquée chez ceux qui sont propriétaires (OR = 4,1), ainsi que lors de la culture de céréales (OR = 2,2), de maïs (OR = 2,7) et de vignes (OR = 4,6). Ces résultats restent à interpréter avec prudence car ils sont basés sur un petit nombre de cas et les intervalles de confiance sont parfois larges.</p> <p>Une augmentation significative du risque de MM est également observée lors de l'utilisation professionnelle de pesticides, d'insecticides, de fongicides et d'herbicides et particulièrement lors de l'utilisation de certaines familles chimiques (insecticides à base de pyréthrine, fongicides à base de carbamates ou d'imide et herbicides dérivés de la picoline ou de l'urée). Globalement, le risque de MM est triplé, toutefois, ces résultats sont également à interpréter en raison d'une puissance statistique limitée.</p> <p>En ce qui concerne l'élevage d'animaux, aucune association significative n'est observée.</p>
---	---	--	--	--	--

<p>Exposure to glyphosate and risk of non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma: an updated meta-analysis</p> <p>2020</p> <p>International</p> <p>Francesca Donato, Enrico Pira, Catalina Ciocan, Paolo Boffetta</p> <p>Revue systématique et Meta-analyse</p>	<p><u>Etudes incluses</u> : 10 études dont 3 relatives au MM, issues d'une recherche bibliographique dans les bases de données PubMed, Scopus et EMBASE jusqu'au 15/05/2019</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> : rapports originaux rédigés en anglais, espagnol, allemand, français ou italien portant sur des adultes exposés professionnellement au glyphosate, avec mesure de l'association entre l'exposition au glyphosate et le risque de cancer rapportée (exprimée en SMR, SIR, PMR, RR ou OR) ou pouvant être dérivée des données présentées dans l'article</p>	<p>GLYPHOSATE</p>	<p>Etudier l'association entre l'exposition professionnelle au glyphosate et le risque de MM</p>	<p><u>Nombre de cas incidents et de décès par MM issu des 3 études incluses</u> : 290</p> <p><u>Risque relatif méta-analytique global</u> : Très légère augmentation non significative du risque de MM chez les sujets exposés professionnellement au glyphosate (mRR = 1,04 (IC 95% : 0,67-1,41), p Hétérogénéité = 0,210)</p>	<p><u>COMMENTAIRES</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biais de publication - Biais de sélection, de mémorisation, de classement de l'exposition et de confusion dans les études individuelles - Faible hétérogénéité entre les études <p><u>CONCLUSION</u> :</p> <p>Cette étude ne met pas en évidence d'augmentation significative du risque de MM en lien avec une exposition professionnelle au glyphosate. Néanmoins cette analyse ne repose que sur 3 études, limitant la robustesse des conclusions.</p> <p>Par ailleurs, l'une des 3 études incluses (Presutti et al., 2016) porte sur le risque de MM lié à l'exposition aux pesticides dont l'origine n'est pas précisée et qui peut être professionnelle, domestique et/ou environnementale.</p>
---	---	--------------------------	---	---	---

<p>Multiple myeloma and glyphosate use : a re-analysis of us agricultural health study (AHS) data</p> <p>28//01/2015</p> <p>Etats-Unis</p> <p>Tom Sorahan</p> <p>Cohorte prospective</p>	<p>N :</p> <p>- 57 311 applicateurs de pesticides privés et commerciaux de l'Iowa et de la Caroline du Nord, recrutés entre 1993 et 1997</p> <p>- Définition de 3 sous-ensembles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • N1 : 54 315 (cohorte initiale dont ont été exclus les sujets avec cancer diagnostiqué avant l'inscription, perdus de vue, dont l'âge au moment de l'inscription ou l'utilisation de glyphosate n'étaient pas indiqués) • N2 : 49 211 (exclusion supplémentaire des sujets dont il manquait le niveau d'éducation, les ATCD de tabagisme ou de consommation d'alcool) • N3 : 40 719 (exclusion supplémentaire des sujets dont l'utilisation de 10 pesticides ou l'estimation du nombre de jours cumulés d'exposition à 5 pesticides parmi ces derniers n'étaient pas indiquées) <p>Période d'étude : de 1993 au 31/12/2001</p> <p>Début du suivi : à la date d'inscription dans l'étude</p> <p>Fin du suivi : à la date de décès, d'émigration de l'état, de perte de suivi ou le 31/12/2001</p>	<p>GLYPHOSATE</p> <p>Évaluation de l'exposition :</p> <p>- basée sur des informations recueillies à partir d'un 1^{er} questionnaire auto-administré à l'inscription (caractéristiques démographiques, mode de vie, utilisation détaillée de 22 pesticides, utilisation ou non de 28 pesticides supplémentaires, réalisation de mélange des pesticides, méthodes d'application des pesticides, EPI, etc.) puis d'un 2nd questionnaire auto-administré à domicile (expositions professionnelles et mode de vie)</p> <p>- construction de 3 paramètres d'exposition au glyphosate :</p> <ul style="list-style-type: none"> • utilisation de glyphosate : déjà utilisé/jamais utilisé • estimations des jours d'exposition cumulés au cours de la vie catégorisés en tertiles : 1-20 jours ; 21-56 jours ; 57-2678 jours • estimation des jours d'exposition pondérés en fonction de l'intensité catégorisés en tertiles : 0,1-79,5 unités ; 79,6-337,1 unités ; 337,2-18241 unités 	<p>Évaluer le risque de MM lié à l'exposition professionnelle au glyphosate chez les applicateurs de pesticides agréés de l'Iowa et de la Caroline du Nord, à partir des données de la cohorte de l'Agricultural Health Study (AHS)</p>	<p>Population de référence : sujets de l'étude n'ayant jamais utilisé de glyphosate</p> <p>Incidence du MM : N1 = 32 cas (H : 29 ; F : 3) ; N2 = 26 cas ; N3 = 22 cas</p> <p>Analyses du risque de MM chez les applicateurs de pesticides utilisant du glyphosate selon différents ajustement, par rapport à la population de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RR ajustés à l'âge au moment de l'inscription : augmentations non significatives (RR_{N1} = 1,08 (IC 95% : 0,48-2,41), n = 24 ; RR_{N2} = 1,91 (IC 95% : 0,66-5,53), n = 22) ; (RR_{N3} = 2,21 (IC 95% : 0,65-7,48), n = 19) - RR ajustés à l'âge, à la consommation de tabac et d'alcool et au niveau d'éducation : augmentation non significative pour N2 (RR = 2,07 (IC 95% : 0,71-6,04), n = 22) - RR ajustés à l'âge, au tabac, à l'alcool, à l'éducation, au niveau d'utilisation de 5 pesticides et à l'utilisation de 5 pesticides supplémentaires différents du glyphosate : augmentation non significative pour N3 (RR = 2,79 (IC 95% : 0,78-9,96), n = 19) - RR ajustés à l'âge et au sexe uniquement pour N1 : légère augmentation non significative (RR = 1,12 (IC 95% : 0,50-2,49), n = 24) - RR ajustés à l'âge, au sexe et à 14 autres variables (tabac, alcool, ATCD familiaux de cancers au 1^{er} degré, éducation, utilisation et/ou niveau d'utilisation de 10 pesticides différents du glyphosate) uniquement pour N1 : augmentation non significative (RR = 1,24 (IC 95% : 0,52-2,94), n = 24) <p>Analyses du risque de MM chez les applicateurs de pesticides de N1 utilisant du glyphosate selon l'estimation de l'exposition par rapport à la population de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyses selon l'estimation des jours d'exposition cumulés au cours de la vie : <ul style="list-style-type: none"> • RR ajustés à l'âge et au sexe : augmentations non significatives (RR_{1-20 jours} : 1,06 (IC 95% : 0,42-2,70), n = 10 ; RR_{21-56 jours} : 1,34 (IC 95% : 0,50-3,58), n = 8 ; RR_{57-2678 jours} : 1,08 (IC 95% : 0,37-3,11), n = 6 ; p-trend > 0,50) • RR ajustés à l'âge, au sexe, au tabac, à l'alcool, aux ATCD familiaux de cancer au 1^{er} degré, à l'éducation : augmentations non significatives (RR_{1-20 jours} : 1,13 (IC 95% : 0,44-2,88), n = 10 ; RR_{21-56 jours} : 1,50 (IC 95% : 0,56-4,05), n = 8 ; RR_{57-2678 jours} : 1,23 (IC 95% : 0,42-3,58), n = 6 ; p-trend > 0,50) • RR ajustés à l'âge, au sexe, au tabac, à l'alcool, aux ATCD familiaux de cancer au 1^{er} degré, à l'éducation et à l'utilisation de 10 autres pesticides : augmentations non significatives (RR_{1-20 jours} : 1,14 (IC 95% : 0,43-3,03), n = 10 ; RR_{21-56 jours} : 1,52 (IC 95% : 0,54-4,34), n = 8 ; RR_{57-2678 jours} : 1,38 (IC 95% : 0,42-4,45), n = 6 ; p-trend > 0,50) - Analyses selon l'estimation des jours d'exposition pondérés en fonction de l'intensité : <ul style="list-style-type: none"> • absence d'association significative quel que soit les ajustements, pour le 1^{er} tertile d'exposition (0,1 à 79,5 unités) • RR ajustés à l'âge et au sexe : augmentations non significatives (RR_{79,6-337,1 unités} : 1,12 (IC 95% : 0,42-3,00), n = 8 ; RR_{337,2-18240 unités} : 1,44 (IC 95% : 0,57-3,67), n = 10)) • RR ajustés à l'âge, au sexe, au tabac, à l'alcool, aux ATCD familiaux de cancer au 1^{er} degré, à l'éducation : augmentations non significatives (RR_{79,6-337,1 unités} : 1,22 (IC 95% : 0,45-3,28), n = 8 ; RR_{337,2-18240 unités} : 1,65 (IC 95% : 0,64-4,24), n = 10)) • RR ajustés à l'âge, au sexe, au tabac, à l'alcool, aux ATCD familiaux de cancer au 1^{er} degré, à l'éducation et à l'utilisation de 10 autres pesticides : augmentations non significatives (RR_{79,6-337,1 unités} : 1,27 (IC 95% : 0,45-3,56), n = 8 ; RR_{337,2-18240 unités} : 1,87 (IC 95% : 0,67-2,57), n = 10)) 	<p>COMMENTAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de sélection - Biais de mémorisation des expositions auto-déclarées - Absence d'évaluation des expositions après l'inscription - Biais de classement des expositions - Biais d'information et de perte de suivi - Biais de confusion <p>CONCLUSION :</p> <p>Cette étude ne met pas en évidence de risque accru et significatif de MM chez les applicateurs de pesticides agréés de l'Iowa et de la Caroline du Nord exposés au glyphosate.</p> <p>Des augmentations non significatives de ce risque sont observées, avec un facteur qui varie entre 1,08 et 2,79 selon les sous-populations analysées et les ajustements effectués. Cependant, ces résultats restent basés sur un petit nombre de cas et les intervalles de confiance sont parfois larges.</p>
--	---	--	--	--	--

<p>Cancer and occupational exposure to pentachlorophenol and tetrachlorophenol (Canada)</p> <p>04/2006</p> <p>Canada</p> <p>Paul A. Demers, Hugh W. Davies, Melissa C. Friesen, Clyde Hertzman, Aleck Ostry, Ruth Hershler, Kay Teschke</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N :</p> <p>- Ensemble de la cohorte et étude de mortalité : 27 464 hommes employés de 14 scieries de Colombie-Britannique (Canada) pendant au moins 1 an entre 1950 et 1995 (femmes exclues)</p> <p>- Etude d'incidence : 25 685 hommes (exclusion des sujets décédés ou perdus de vue avant 1969)</p> <p><u>Période d'étude :</u> de 1950 à 1995</p> <p><u>Période de suivi :</u> - étude de mortalité : de 1950 et 1995 - étude d'incidence : de 1969 et 1995</p> <p><u>Fin du suivi :</u> à la date de décès, de diagnostic d'un cancer primaire, de perte de suivi ou de fin de l'étude</p>	<p>CHLOROPHENOLS : PENTACHLOROPHENOL (PCP) ET TETRACHLOROPHENOL (TeCP)</p> <p><u>Voie d'exposition :</u> exposition cutanée</p> <p><u>Evaluation de l'exposition :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - aucune donnée historique de mesure d'exposition disponible - estimation rétrospective à partir des dossiers du personnel (informations personnelles et historiques professionnels), des dossiers historiques de chaque usine et d'entretiens de travailleurs expérimentés dans chaque scierie - identification des périodes d'exposition constante aux chlorophénols et des formulations de fongicides utilisées avec 2 types de chlorophénols : le PCP dominant de 1941 à 1965 et le TeCP dominant après 1965, mais la plupart des formulations de fongicides contiennent les 2 en quantités variables - estimation du cumul d'heures d'exposition pour chaque travailleur et calcul d'un indice d'exposition pondéré pour chaque travailleur en fonction du temps d'exposition et des proportions de chaque substance (1 année ETP = 2 000 heures d'exposition) 	<p>Evaluer le risque de MM lié à l'utilisation indépendante de pentachlorophénol et de tétrachlorophénol, chlorophénols utilisés comme fongicides dans l'industrie du bois, chez les travailleurs de 14 scieries de Colombie-Britannique au Canada</p>	<p>ETUDE DE MORTALITE :</p> <p><u>Relation entre la mortalité par MM et l'exposition aux chlorophénols, quel que soit le niveau d'exposition, en comparaison à la population générale de Colombie-Britannique :</u> 23 décès par MM ; absence de différence significative (SMR = 0,94 (IC 95% : 0,60–1,41))</p> <p><u>Relation entre la mortalité par MM et l'exposition aux chlorophénols en comparaison interne (travailleurs exposés ≥ 1 an comparés aux travailleurs exposés < 1 an) selon la catégorie d'exposition :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Exposition aux CHLOROPHENOLS : augmentation non significative (RR_{1-2 ans d'exposition} = 2,05 (IC 95% : 0,51-8,22), n = 4 ; RR_{2-5 ans d'exposition} = 1,82 (IC 95% : 0,48-6,90), n = 5 ; RR_{≥ 5 ans d'exposition} = 2,83 (IC 95% : 0,84-9,52), n = 10 ; p = 0,11) - Exposition au PCP : augmentation non significative pour une exposition entre 1 et 5 ans (RR_{1-2 ans} = 3,30 (IC 95% : 0,87-12,51), n = 5 ; RR_{2-5 ans} = 1,58 (IC 95% : 0,38-6,63), n = 4) ; (p = 0,03) et augmentation significative pour une exposition ≥ 5 ans (RR = 4,80 (IC 95% : 1,39-16,54), n = 10 ; p = 0,03)) - Exposition au TeCP : absence d'association significative pour une exposition entre 2 et 5 ans (RR = 0,94 (IC 95% : 0,31–2,91), n = 4, p = 0,55) et augmentation non significative pour une exposition ≥ 5 ans (RR = 1,84 (IC 95% : 0,59–5,78), n = 4, p = 0,55) <p>ETUDE D'INCIDENCE DU MM :</p> <p><u>Relation entre l'incidence du MM et l'exposition aux chlorophénols, quel que soit le niveau d'exposition, en comparaison à la population générale de Colombie-Britannique :</u> 25 cas de MM ; absence de différence significative (SIR = 0,80 (IC 95% : 0,52–1,18))</p> <p><u>Relation entre l'incidence du MM et l'exposition aux chlorophénols en comparaison interne (travailleurs exposés ≥ 1 an comparés aux travailleurs exposés < 1 an) selon la catégorie d'exposition :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Exposition aux CHLOROPHENOLS : augmentation non significative (RR_{1-2 ans d'exposition} = 1,24 (IC 95% : 0,30–5,19), n = 3 ; RR_{2-5 ans d'exposition} = 1,52 (IC 95% : 0,46–5,07), n = 6 ; RR_{≥ 5 ans d'exposition} = 1,80 (0,60–5,40), n = 11 ; p = 0,28)) - Exposition au PCP : <ul style="list-style-type: none"> • augmentation non significative pour une exposition entre 1 et 5 ans (RR_{1-2 ans d'exposition} = 2,09 (IC 95% : 0,57–7,61), n = 4 ; RR_{2-5 ans d'exposition} = 1,30 (IC 95% : 0,34–4,98), n = 4) ; p = 0,02) • augmentation significative pour une exposition ≥ 5 ans (RR = 4,18 (IC 95% : 1,36–12,9), n = 11 ; p = 0,02)) • augmentation significative pour une exposition ≥ 5 ans et des périodes de latence de 10 et 20 ans (RR_{≥ 5 ans d'exposition + latence de 10 ans} = 3,92 (IC 95% : 1,21-12,7), n = 9, p = 0,04) ; RR_{≥ 5 ans d'exposition + latence de 20 ans} = 3,84 (IC 95% : 1,20-12,3), n = 8, p = 0,03) • augmentation non significative dans les autres catégories d'exposition quel que soit le délai de latence - Exposition au TeCP : <ul style="list-style-type: none"> • diminution non significative du risque de MM pour une exposition entre 1 et 2 ans (RR = 0,27 (0,04–2,04), n = 1, p = 0,48) • augmentation non significative du risque de MM pour une exposition ≥ 2 ans (RR_{2-5 ans d'exposition} = 1,06 (IC 95% : 0,38–2,94), n = 5 ; RR_{≥ 5 ans d'exposition} = 1,80 (IC 95% : 0,58–5,60), n = 4 ; p = 0,48) • absence d'association significative quel que soit le délai de latence et la catégorie d'exposition 	<p>COMMENTAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de sélection - Effet travailleur sain - Biais de classement de l'exposition - Biais d'information et de perte de suivi - Biais de confusion <p>CONCLUSION :</p> <p>Cette étude ne met pas en évidence d'association statistiquement significative entre le risque de MM et l'exposition aux chlorophénols chez ces travailleurs de scieries de Colombie-Britannique au Canada par rapport à la population générale.</p> <p>En comparaison interne, par rapport aux travailleurs exposés moins d'un an, une augmentation significative du risque de MM est observée uniquement chez les travailleurs exposés au PCP depuis au moins 5 ans. Le RR est de 4,8 pour l'étude de mortalité et de 4,18 pour l'étude d'incidence. Cependant, ces résultats restent à interpréter avec prudence en raison du petit nombre de cas et des intervalles de confiance larges.</p>
---	--	---	---	--	--

<p>Exposure to animals and selected risk factors among canadian farm residents with hodgkin's disease, multiple myeloma, or soft tissue sarcoma</p> <p>08/2003</p> <p>Canada</p> <p>Punam Pahwa, Helen H. McDuffie, James A. Dosman, Diane Robson, John R. McLaughlin, John J. Spinelli, Shirley Fincham</p> <p>Etude cas-témoins</p>	<p>Cas : 1028 hommes de 6 provinces canadiennes diagnostiqués d'un lymphome de hodgkin (n = 316), d'un sarcome des tissus mous (n = 365) ou d'un MM (n = 347) et encore vivants au moment de l'étude</p> <p>Témoins : 1506 hommes issus de la population générale et appariés selon l'âge et la province de résidence</p> <p>Période d'étude : de 1971 à 1991</p>	<p>EXPOSITION AUX ANIMAUX D'ELEVAGE</p> <p>Evaluation de l'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> - basée sur des informations recueillies à partir d'un questionnaire postal auto-administré (caractéristiques démographiques, ATCD médicaux et familiaux, historique professionnel et expositions professionnelles) avec une section spécifique complétée uniquement par les hommes ayant vécu ou travaillé dans une ferme à un moment de leur vie (sources d'eau potable, pratiques d'hygiène relatives à l'exposition aux pesticides et aux animaux de la ferme) - analyses effectuées en fonction du type d'animaux et de la taille des élevages 	<p>Evaluer le risque de MM lié à l'exposition aux animaux d'élevage chez des hommes ayant vécu ou travaillé dans une ferme au cours de leur vie au Canada</p>	<p>Population de référence : sujets de l'étude non exposés aux variables étudiées</p> <p>Parmi les 347 cas de MM : 178 (45%) ont déjà vécu dans une ferme ; 44 résident dans une ferme ; 95 ont déjà été agriculteurs ; 40 sont agriculteurs ; pour 46 cas, le métier d'agriculteur a été l'emploi occupé le plus longtemps ; 301 ne sont pas agriculteurs (catégories non exclusives) ; nombre moyen d'année en tant qu'agriculteur = 37,2 +/- 2,1 ans</p> <p>Parmi les 1506 témoins : 673 (45%) ont déjà vécu dans une ferme ; 151 résident dans une ferme ; 229 ont déjà été agriculteurs ; 106 sont agriculteurs ; pour 121 témoin, le métier d'agriculteur a été l'emploi occupé le plus longtemps ; 1385 se sont pas agriculteurs (catégories non exclusives) ; nombre moyen d'année en tant qu'agriculteur = 32,0 +/- 1,4 ans</p> <p>Analyses du risque de MM chez les sujets exposés aux animaux de la ferme (analyse univariée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevage de lapins, ≥ 11 lapins : augmentation significative du risque (OR = 2,41 (IC 95% : 1,03-5,63), n = 13 cas de MM et 29 témoins) - Elevages de poulets, dindes, canards, oies, moutons et chèvres quelques soit la taille de l'élevage et élevage de lapins d'une taille comprise en 1 et 10 lapins : absence d'association significative ou augmentation non significative du risque <p>Analyses du risque de MM chez les sujets exposés aux animaux de la ferme (modèle logistique conditionnel) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevage de lapins, ≥ 11 lapins : augmentation non significative du risque (OR = 1,32 (IC 95% : 0,35-5,06)) - Elevages de poulets, dindes, canards, oies, moutons et chèvres quelques soit la taille de l'élevage et élevage de lapins d'une taille comprise en 1 et 10 lapins : absence d'association significative ou augmentation non significative du risque <p>Analyses du risque de MM selon la profession :</p> <ul style="list-style-type: none"> - éleveurs de poulet durant moins d'un an : augmentation significative du risque en analyse univariée (OR = 1,56 (IC 95% : 1,00-2,43), n = 40 cas de MM et 112 témoins) qui disparaît sous le modèle logistique conditionnel (OR = 1,36 (IC 95% : 0,72-2,59)) - chauffeurs professionnels : augmentation significative du risque en analyse univariée (OR = 1,89 (IC 95% : 1,15-3,11), n = 31 cas de MM et 82 témoins) conservée sous le modèle logistique conditionnel (OR = 1,99 (IC 95% : 1,06-3,74)) 	<p>COMMENTAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de mémorisation - Biais de sélection - Biais de classement de l'exposition - Biais de confusion <p>CONCLUSION :</p> <p>Cette étude ne met pas en évidence d'association statistiquement significative entre le risque de MM et l'exposition aux animaux de la ferme.</p> <p>En revanche, un risque accru et significatif de MM est observé chez les chauffeurs professionnels.</p>
--	--	---	--	---	---

<p>Animal-related occupations and the risk of leukemia, myeloma, and non-Hodgkin's lymphoma in Canada</p> <p>08/2002</p> <p>Canada</p> <p>Lin Fritschi, Kenneth C. Johnson, Erich V. Kliewer, Rick Fry, the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group</p> <p>Etude cas-témoins</p>	<p><u>Cas</u> : 2924 cas de néoplasmes lymphoïdes dont 1023 cas de leucémie, 1577 cas de LNH et 324 cas de MM (H : 55% ; F : 45%) diagnostiqués dans 8 provinces canadiennes et confirmés histologiquement</p> <p><u>Témoins</u> : 4688 sujets (H : 53% ; F : 46%) issus de la population générale, appariés selon l'âge et le sexe</p> <p><u>Période d'étude</u> : de 1994 à 1998</p>	<p>EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX ANIMAUX</p> <p><u>Evaluation de l'exposition</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - basée sur des informations recueillies à partir d'un questionnaire postal auto-administré (caractéristiques démographiques, lieux de résidence, mode de vie (tabac, alcool, activité physique, régime alimentaire) et historique professionnel (intitulé de poste, secteur d'activité, tâches, date de début et fin pour les emplois occupés pendant au moins 1 an)) - identification de l'exposition à différents types d'animaux : bovins de boucherie, bovins laitiers, volailles, chevaux, porcs, poissons ou autres animaux ; catégorie supplémentaire pour les travailleurs du secteur de la transformation de la viande (travailleurs des abattoirs, bouchers, travailleurs du secteur de la viande transformée, emballeurs de viande) - sujets considérés exposés si animal mentionné dans le titre, le type ou les tâches de l'emploi ; les mentions d'exposition aux "bovins" ou "vaches" sans précision supplémentaire considérées comme une exposition aux bovins de boucherie - exposition qualifiée selon 4 catégories : certaine, ferme mixte, élevage non spécifié, exposition au poisson ou non - calcul des durées d'expositions totales à chaque animal : 1-9 ans ; 10-19 ans ; 20-29 ans ; ≥ 30 ans (si plusieurs emplois exposant à un même animal, les années sont cumulées) 	<p>Evaluer le risque de MM associé à l'exposition professionnelle aux animaux chez des travailleurs canadiens</p>	<p><u>Population de référence</u> : sujets de l'étude non exposés aux variables étudiées</p> <p><u>Analyses du risque de MM chez les travailleurs exposés professionnellement aux animaux par rapport à la population de référence (OR ajustés à l'âge, au sexe, au tabagisme, à l'IMC et au statut de procuration)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation non significative du risque chez les sujets : <ul style="list-style-type: none"> • exposés de manière certaine aux animaux : OR = 1,3 (IC 95% : 0,8-2,1) • exposés aux bovins de boucherie : OR = 1,1 (IC 95% : 0,3-3,5) • exposés aux bovins laitiers : OR = 1,1 (IC 95% : 0,4-2,9) • exposés à la volaille : OR = 1,6 (IC 95% : 0,4-6,8) • exposés aux chevaux : OR = 1,7 (IC 95% : 0,2-13,9) • exerçant dans le secteur de la transformation de la viande : OR = 1,4 (IC 95% : 0,5-3,5) - absence d'association significative chez les sujets : <ul style="list-style-type: none"> • travaillant dans des exploitations agricoles mixtes ou des fermes sans plus de précisions (dites "farm NOS") (OR = 1,0 (IC 95% : 0,6-1,6)) • exerçant des professions liées à la pêche (OR = 0,9 (IC 95% : 0,6-1,5)) <p><u>Analyses du risque de MM selon la durée d'exposition aux bovins de boucherie (OR ajustés à l'âge, au sexe, au tabagisme et à l'IMC)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation non significative du risque chez les sujets exposés : <ul style="list-style-type: none"> • durant 10 à 19 ans : OR = 2,0 (IC 95% : 0,2-16,6), n = 22 • durant 20 à 29 ans : OR = 2,2 (IC 95% : 0,3-18,6), n = 16 - diminution non significative du risque chez les sujets exposés ≥ 30 ans : OR = 0,7 (IC 95% : 0,1-5,4), n = 42 <p><u>Analyses du risque de MM chez les sujets exerçant des professions liées à la pêche (OR ajustés à l'âge, au sexe, au tabagisme et à l'IMC)</u> :</p> <p>Diminution non significative du risque chez les sujets :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les sujets exposés aux poissons : OR = 0,3 (IC 95% : 0,1-1,1) • les sujets exerçant des métiers liés à la transformation du poisson : OR = 0,5 (IC 95% : 0,1-2,0)), • les pêcheurs (OR = 0,2 (IC 95% : 0,0-1,7)) 	<p><u>COMMENTAIRES</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de mémorisation - Biais de classement de l'exposition - Biais de confusion <p><u>CONCLUSION</u> :</p> <p>Cette étude ne met pas évidence d'augmentation statistiquement significative du risque de MM associé à l'exposition professionnelle aux animaux chez ces travailleurs au Canada.</p>
--	--	---	--	---	--

<p>Occupational exposure to meat and risk of lymphoma : A multicenter case-control study from Europe</p> <p>15/12/2007</p> <p>Europe (France, Allemagne, Italie, Espagne, Irlande, République Tchèque)</p> <p>Tina Moore, Paul Brennan, Nikolaus Becker, Silvia de Sanjose, Marc Maynadie, Lenka Foretova, Pierluigi Cocco, Anthony Staines, Alexandra Nieters, Rebecca Font, Andrea't Mannetje, Véronique Benhaim-Luzon, Paolo Boffetta</p> <p>Etude cas-témoins</p>	<p>Cas : 2346 cas de néoplasmes lymphoïdes (H : 56%, F : 44%) dont 277 cas de MM classés parmi les 2007 cas de LNH, diagnostiqués dans 7 pays (France, Allemagne, Italie, Espagne, Irlande, République Tchèque) et confirmés histologiquement</p> <p>Témoins : 2462 sujets (H : 54% ; F 46%) issus de la population générale (Allemagne et Italie) et de milieu hospitalier (France, Espagne, Irlande et République Tchèque) sans diagnostic lié à des pathologies infectieuses, immunologiques ou cancéreuses), appariés selon l'âge, le sexe et le centre de recrutement</p> <p>Période d'étude : de 1998 à 2004</p>	<p>CONTACT AVEC LA VIANDE ET LES PRODUITS A BASE DE VIANDE</p> <p>Evaluation de l'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> - basée sur des données recueillies à partir d'un questionnaire standardisé (historique professionnel avec informations détaillées concernant tous les emplois occupés au moins 1 an, dont le titre et le lieu de l'emploi, les tâches, les machines utilisées et le contact avec des agents spécifiques ; ATCD médicaux personnels et familiaux ; lieux de résidence ; habitudes de vie dont tabagisme, consommation d'alcool, exposition au soleil et loisirs) et d'un questionnaire spécialisé pour les travailleurs de la viande (tâches spécifiques, exposition à des agents spécifiques, type et nombre d'animaux abattus ou transformés, contact avec les fluides corporels, utilisation de produits chimiques) analysées par des groupes d'experts dans chaque centre - types de viande : bœuf, poulet, porc, agneau, autres animaux (poisson exclut) - pour chaque type de viande, attribution d'un niveau de confiance (possible, probable, certain), estimation de la fréquence d'exposition (pourcentage du temps de travail : <5% ; 5 à 30% et > 30%) et de l'intensité d'exposition (faible, moyenne, élevée) - construction d'indices d'exposition : <ul style="list-style-type: none"> • déjà exposé/jamais exposé • durée d'exposition (1 à 5 ans ; 6 à 15 ans ; > 15 ans) ; • durée d'exposition pondérée par la fréquence (<6 mois ; 6 mois à 1 ans et > 1 an) • intensité de l'exposition 	<p>Evaluer le risque de MM chez les travailleurs exposés à la viande et aux produits à base de viande</p>	<p>Population de référence : sujets de l'étude non exposés à la viande</p> <p>Ajustement des OR :</p> <ul style="list-style-type: none"> - analyses concernant l'exposition de tous les types de viande : ajustement à l'âge, au sexe, au centre de recrutement et à l'exposition cumulée aux pesticides - analyses concernant l'exposition aux viandes de bœuf et de poulet : ajustements supplémentaires aux autres types de viande <p>Analyses du risque de MM chez les travailleurs exposés à la viande par rapport à la population de référence (pas d'autres résultats présentés dans l'article) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - exposition à tout type de viande : absence d'association significative (OR = 0,99 (IC 95% : 0,62-1,56, n = 23) - exposition à la viande de bœuf : augmentation non significative du risque (OR = 1,40 (IC 95% : 0,67-2,94), n = 13) - exposition à la viande de bœuf durant plus de 15 ans : augmentation non significative du risque (OR = 2,75 (IC 95% : 0,60-12,6)) - exposition à la viande de poulet : augmentation statistiquement significative du risque (OR = 1,55 (IC 95% : 1,01-3,69), n = 20) - exposition à la viande de poulet durant plus de 15 ans : augmentation statistiquement significative du risque (OR = 2,43 (IC 95% : 1,00-5,91)) 	<p>COMMENTAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique limitée - Biais de sélection - Biais de mémorisation - Hétérogénéité des circonstances d'exposition - Biais de classement de l'exposition - Biais de confusion <p>CONCLUSION :</p> <p>Cette étude cas-témoins met en évidence une augmentation significative du risque de MM uniquement chez les travailleurs au contact de la viande de poulet avec un excès de risque de 55% qui est majoré à 143% pour une exposition au-delà de 15 ans.</p> <p>Néanmoins ces analyses reposent sur de très petits nombres de cas avec des intervalles de confiance parfois larges.</p>
--	--	--	--	--	---

<p>Multiple myeloma and occupational exposures : a population-based case-control study</p> <p>06/2011</p> <p>Canada</p> <p>Sunita Ghosh, John R. McLaughlin, John J. Spinelli, James A. Dosman, FRCP, Helen H. McDuffie, and Punam Pahwa</p> <p>Etude cas-témoins</p>	<p>Cas : 342 cas de MM (H : 100%) diagnostiqués entre 1991 et 1994 dans 6 provinces canadiennes</p> <p>Témoins : 1506 hommes canadiens issus de la population générale et appariés selon l'âge (+/- 3 ans) et la province de résidence</p>	<p>LA PROFESSION ET TOUTE EXPOSITION PROFESSIONNELLE SPECIFIQUE D'INTERET</p> <p><u>Identification des profession et des expositions :</u></p> <p>- basée sur le recueil d'informations à partir d'un questionnaire postal auto-administré (données démographiques, ATCD médicaux personnels et familiaux, tabagisme, historique professionnel (pour tous les emplois occupés à temps plein pendant au moins 1 an : intitulé de poste, organisation de l'entreprise et durée de l'emploi) et expositions professionnelles spécifiques d'intérêt)</p> <p>- regroupement des expositions professionnelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • exposition aux poussières • exposition aux produits de charbon • exposition aux produits d'imprimerie • exposition aux peintures • exposition aux métaux • expositions diverses 	<p>Identifier les professions et les expositions professionnelles à risque de développement d'un MM chez les hommes canadiens</p>	<p><u>Ajustement des OR :</u> OR ajustés à l'âge et à la province de résidence</p> <p><u>Analyses de l'incidence du MM en fonction de la profession (analyses univariées) :</u></p> <p>- Augmentation significative chez les <i>charpentiers</i> (OR DUREE EMPLOI ≥ 1 an = 2,5 (IC 95% : 1,1-5,4), n = 13 cas et 23 témoins ; OR DUREE EMPLOI ≥ 10 ans = 2,8 (IC 95% : 1,2-6,1), n = 13 cas et 17 témoins ; OR DUREE EMPLOI ≥ 30 ans = 3,3 (IC 95% : 1,0-11,0), n = 7 cas et 6 témoins)</p> <p>- Augmentation non significative chez les :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>chauffeurs professionnels</i> (OR DUREE EMPLOI ≥ 1 an = 1,4 (IC 95% : 0,8-2,5), n = 18 cas et 60 témoins ; OR DUREE EMPLOI ≥ 10 ans = 1,4 (IC 95% : 0,8-2,5), n = 17 cas et 50 témoins) • <i>électriciens</i> (OR DUREE EMPLOI ≥ 1 an = 1,5 (IC 95% : 0,6-3,7), n = 7 cas et 23 témoins) • <i>agriculteurs</i> (OR DUREE EMPLOI ≥ 1 an = 1,3 (IC 95% : 0,9-2,0), n = 41 cas et 106 témoins ; OR DUREE EMPLOI ≥ 10 ans = 1,3 (IC 95% : 0,9-2,1), n = 41 cas et 100 témoins) <p>- Augmentation non significative de l'incidence du MM, qui devient statistiquement significative avec l'augmentation de la durée de l'emploi chez les <i>machinistes</i> (OR DUREE EMPLOI ≥ 1 an = 1,9 (IC 95% : 0,8-4,5), n = 9 cas et 25 témoins ; OR DUREE EMPLOI ≥ 10 ans = 2,0 (IC 95% : 0,8-4,6), n = 9 cas et 17 témoins ; OR DUREE EMPLOI ≥ 30 ans = 4,7 (IC 95% : 1,3-17,0), n = 6 cas et 4 témoins)</p> <p><u>Analyses de l'incidence du MM en fonction de l'exposition professionnelle (analyses univariées) :</u></p> <p>- Augmentation significative pour l'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>à la poussière de charbon</i> (OR = 1,6 (IC 95% : 1,2-2,3), n = 62 cas et 149 témoins) • <i>à la poussière de coke</i> (OR = 1,9 (IC 95% : 1,1-3,3), n = 20 cas et 58 témoins) • <i>aux métaux</i> (OR POUSSIERE DE METAUX = 1,3 (IC 95% : 1,0-1,8), n = 76 cas et 368 témoins ; OR FER = 1,6 (IC 95% : 1,0-2,6), n = 26 cas et 100 témoins) • <i>aux solvants</i> (OR = 1,3 (IC 95% : 1,0-1,7), n = 122 cas et 516 témoins) <p>- Augmentation non significative pour l'exposition :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>aux rayonnements ionisants : Radium</i> (OR = 1,8 (IC 95% : 0,6-5,3) ; n = 5 cas et 12 témoins) ; <i>Uranium</i> (OR = 2,0 (IC 95% : 0,8-4,5) ; n = 9 cas et 18 témoins) • <i>au pétrole brut</i> (OR : 1,5 (IC 95% : 0,9-2,5), n = 29 cas et 84 témoins) <p><u>Analyses de l'incidence du MM en fonction de la profession ou de l'exposition professionnelle (analyses multivariées) :</u></p> <p>- Augmentation significative du risque de MM :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>chez les charpentiers exerçant le métier depuis au moins 10 ans</i> (OR 3,2 (IC 95% : 1,4-7,1)) • <i>chez les machinistes exerçant le métier depuis au moins 10 ans</i> (OR 2,4 (IC 95% : 1,0-5,8)) • <i>pour l'exposition à la poussière de charbon</i> (OR 1,7 (IC 95% : 1,2-2,4)) 	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissante statistique limitée - Biais de sélection - Biais de mémorisation - Biais de classement - Absence d'évaluation des expositions - Biais de confusion <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude met en évidence une augmentation significative du risque de MM chez les charpentiers et les machinistes pour des durées d'emploi prolongées ainsi que chez les professionnels exposés à la poussière de charbon</p>
--	--	---	--	---	---

<p>Occupation and multiple myeloma : an occupation and industry analysis</p> <p>08/2010</p> <p>Etats-Unis</p> <p>Laura S. Gold, Kevin Milliken, Patricia Stewart, Mark Purdue, Richard Severson, Noah Seixas, Aaron Blair, Scott Davis, Patricia Hartge, and Anneclaire J. De Roos</p> <p>Etude cas-témoins</p>	<p>Cas : 180 cas de MM issus des registres du cancer des régions de Seattle-Puget Sound (Washington) et de Détroit (Michigan), diagnostiqués entre le 01/01/2000 et le 31/03/2002, chez des sujets âgés entre 35 et 74 ans et sans ATCD de MM, de LNH ou de VIH avant l'inclusion dans l'étude</p> <p>Témoins : 481 sujets issus de la population générale, résidents des mêmes régions entre 09/1998 et 12/2002, sélectionnés à partir d'une étude cas-témoins sur le LNH, sans ATCD de MM, de plasmocytome, de LNH ou de VIH et âgés entre 35 et 74 ans</p>	<p>LE SECTEUR D'ACTIVITE ET LA PROFESSION</p> <p><u>Identification des secteurs d'activité et des professions :</u></p> <p>- basée sur les historiques professionnels recueillis au cours d'entretiens individuels (pour tous les emplois occupés pendant au moins 1 an après 1945 : employeurs, type d'activité des entreprises, intitulés de poste, tâches, dates de début et de fin d'emploi, mois de l'année et heures hebdomadaires de travail)</p> <p>- attribution pour chaque emploi occupé et pour chaque participant d'un code SOC (<i>Standard Occupational Classification</i>) et d'un code SIC (<i>Standard Industrial Classification</i>)</p> <p>- détermination de la durée d'emploi (jamais, 1-5 ans ou > 5 ans) pour les secteurs d'activité et les professions présentant un OR ≥ 2,0 ou ≤ 0,5</p>	<p>Examiner les relations entre les professions exercées au cours de la vie et le risque de développer un MM</p>	<p><u>Population de référence</u> : sujets de l'étude n'ayant pas exercé dans le secteur d'activité ou la profession étudié</p> <p><u>Ajustement des OR</u> : OR ajustés au sexe, à l'âge, à l'ethnie, au niveau d'éducation et au site de recrutement</p> <p><u>Analyses du risque de MM en fonction de la profession :</u></p> <p>Augmentation significative chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les ingénieurs (en mécanique ou électricité pour la plupart) (OR = 3,3 (IC 95% : 1,3-8,5), n = 12 cas et 10 témoins ; OR DUREE EMPLOI > 5 ans = 3,7 (IC 95% : 1,2-12), n = 7 cas et 7 témoins, p = 0,02) • les travailleurs sociaux, d'animation et religieux (OR = 5,9 (IC 95% : 1,5-22), n = 4 cas et 7 témoins ; OR DUREE EMPLOI > 5 ans = 7,0 (IC 95% : 1,2-40), n = 2 cas et 5 témoins, p = 0,02) • les professionnels de la vente d'assurances, de valeurs mobilières, d'immobilier et de services aux entreprises (OR = 4,2 (IC 95% : 1,5-11), n = 9 cas et 9 témoins ; OR DUREE EMPLOI > 5 ans = 4,5 (IC 95% : 1,4-15), n = 6 cas et 6 témoins, p = 0,01) et dans la sous-catégorie des travailleurs spécialisés dans la vente d'assurances, de biens immobiliers et de valeurs mobilières (OR = 3,4 (IC 95% : 1,0-11), n = 7 cas et 6 témoins) • les commis aux renseignements (OR = 8,2 (IC 95% : 1,5-46), n = 2 cas et 6 témoins) • les travailleurs d'emplois de services (hors ménages privés et services de protection) (OR = 1,9 (IC 95% : 1,2-3,0), n = 77 cas et 45 témoins ; OR DUREE EMPLOI > 5 ans = 2,7 (IC 95% : 1,5-4,9), n = 32 cas et 27 témoins, p = 0,001) et dans la sous-catégorie des travailleurs de la préparation et du service des aliments et des boissons (serveurs, barmans et cuisiniers pour la plupart) (OR = 2,0 (IC 95% : 1,1-3,8), n = 41 cas et 20 témoins) • les opérateurs ou conducteurs de machines non classés ailleurs (OR = 1,8 (IC 95% : 1,0-3,3), n = 29 cas et 22 témoins) et dans la sous-catégorie des opérateurs et conducteurs de machines textiles, d'habillement et d'ameublement (OR = 6,0 (IC 95% : 1,7-21), n = 4 cas et 9 témoins) <p><u>Analyses du risque de MM en fonction du secteur d'activité/de l'industrie :</u></p> <p>Augmentation significative dans les entreprises :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de produits alimentaires et assimilés (emballage, transformation ou distribution de produits alimentaires pour la plupart) (OR = 4,5 (IC 95% : 1,6-13), n = 8 cas et 9 témoins) • de fabrication de machines sauf électriques (OR = 3,3 (IC 95% : 1,7-6,7), n = 18 cas et 21 témoins ; OR DUREE EMPLOI > 5 ans = 4,4 (IC 95% : 1,9-10), n = 11 cas et 19 témoins, p = 0,0004) et dans la sous-catégorie des entreprises de fabrication de machines pour le travail des métaux (OR = 5,5 (IC 95% : 1,3-23), n = 3 cas et 7 témoins) • de fabrication de missiles guidés, de véhicules spatiaux et de pièces détachées (OR = 4,9 (IC 95% : 1,6-15), n = 7 cas et 7 témoins ; OR DUREE EMPLOI > 5 ans = 7,2 (IC 95% : 1,8-28), n = 4 cas et 5 témoins, p = 0,004) • de services de transport (OR = 17 (IC 95% : 1,8-160), n = 1 cas et 4 témoins) • de restauration et débits de boissons (OR = 2,0 (IC 95% : 1,0-3,7), n = 38 cas et 18 témoins ; OR DUREE EMPLOI > 5 ans = 2,4 (IC 95% : 1,0-6,2), n = 14 cas et 8 témoins, p = 0,004) • de réparation automobile, services et garages (OR = 3,8 (IC 95% : 1,0-15), n = 4 cas et 6 témoins) • de services de santé (OR = 2,3 (IC 95% : 1,4-4,1), n = 46 cas et 31 témoins ; OR DUREE EMPLOI > 5 ans = 2,8 (IC 95% : 1,5-5,3), n = 31 cas et 25 témoins, p = 0,001) et dans les sous catégories suivantes : soins infirmiers et soins d'hygiène personnelle (OR = 5,3 (IC 95% : 1,2-24), n = 3 cas et 6 témoins) et hôpitaux (OR = 2,7 (IC 95% : 1,4-5,3), n = 25 cas et 21 témoins) ; OR DUREE EMPLOI > 5 ans = 3,7 (IC 95% : 1,6-8,1), n = 14 cas et 16 témoins, p = 0,001) • de services éducatifs (OR = 1,6 (IC 95% : 1,0-2,6), n = 92 cas et 39 témoins) • d'organisations religieuses (OR = 5,2 (IC 95% : 1,3-20), n = 4 cas et 6 témoins) 	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Faible puissance statistique - Biais de sélection - Biais de mémorisation - Absence de données sur les expositions spécifiques dans chaque profession - Biais de confusion <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude met en évidence une augmentation significative du risque de MM dans plusieurs professions et secteurs d'activité. Cependant, la majorité des résultats repose sur un très petit nombre de cas avec des intervalles de confiance très larges, ce qui ne permet pas de conclure.</p> <p>Les augmentations significatives du risque de MM avec une meilleure puissance statistique ont été observées chez les travailleurs d'emplois de services (hors ménage et services de protection), dont les travailleurs de la préparation et du service des aliments et des boissons, chez les opérateurs ou conducteurs de machines, dans les industries de fabrication de machines (hors machines électriques), dans les industries de restauration et de débits de boissons, dans les services de santé, dont les hôpitaux, et dans les services éducatifs.</p> <p>Aucune association positive statistiquement significative n'est observée dans d'autres professions ou secteurs d'activité, notamment dans l'agriculture.</p>
--	--	---	---	---	---

<p>Occupation, exposure to chemicals, sensitizing agents, and risk of multiple myeloma in Sweden</p> <p>11/2008</p> <p>Suède</p> <p>Virginia Lope, Beatriz Pérez-Gomez, Nuria Aragonés, Gonzalo Lopez-Abente, Per Gustavsson, Nils Plato, Jan-Paul Zock and Marina Pollan</p> <p>Cohorte rétrospective</p>	<p>N : 2 992 166 travailleurs suédois (H : 63% ; F : 37%) recrutés en 1960 (hommes actifs et âgés de 25 à 59 ans) et en 1970 (hommes et femmes actifs et âgés d'au moins 25 ans)</p> <p><u>Période d'étude : de 1971 à 1989</u></p>	<p>LE SECTEUR D'ACTIVITE, LA PROFESSION ET L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE A DES PRODUITS CHIMIQUES ET A DES AGENTS SENSIBILISANTS</p> <p><u>Produits chimiques étudiés :</u></p> <p>- 13 catégories : amiante, chrome/nickel, plomb, mercure, métaux, brouillards d'huile, HAP, pesticides/herbicides, pesticides/herbicides si exposition maximale par pulvérisateurs, produits pétroliers, quartz, solvants, poussières textiles</p> <p>- évaluation de l'exposition à partir d'une matrice emploi-exposition qualitative : non exposé, exposition possible ou exposition probable</p> <p><u>Agents sensibilisants :</u></p> <p>- de haut poids moléculaire (HPM) > 5 kDa : protéines allergènes dérivées d'animaux, de plantes (dont farine et latex), de micro-organismes ou d'enzyme biologiques</p> <p>- de bas poids moléculaires (BPM) : variété de produits chimiques hautement réactifs, de poussières de bois antigéniques et d'antigènes métalliques</p> <p>- évaluation de l'exposition à partir d'une matrice emploi-exposition spécifique à l'asthme ; pour chaque profession, estimation semi-quantitative de l'exposition (non exposé, possiblement exposé ou probablement exposé) à chaque catégorie d'agent sensibilisant</p>	<p>Identifier les secteurs d'activité et les professions à risque de MM et étudier la relation entre le MM et l'exposition professionnelle à des produits chimiques et à des agents sensibilisants chez des travailleurs suédois</p>	<p><u>Ajustement des RR :</u> RR ajustés à l'âge, la période et la zone géographique</p> <p><u>Incidence du MM :</u> 4409 cas recensés (H : 3127 : F : 1282)</p> <p><u>Analyses du risque de MM chez les hommes selon le secteur d'activité ou la catégorie de l'emploi (population de référence = les hommes de la cohorte occupant d'autres secteurs d'activité ou emplois que celui étudié) :</u></p> <p>Augmentation significative du risque de MM chez les hommes travaillant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dans le secteur de l'agriculture/la sylviculture/la pêche (RR = 1,18 (IC 95% : 1,07-1,30), n = 498 cas de MM) • comme propriétaires d'entreprise/entrepreneurs agricoles, horticoles et forestiers (RR = 1,22 (IC 95% : 1,09-1,37), n = 317) • comme prothésistes dentaire (RR = 3,33 (IC 95% : 1,50-7,42), n = 6) • comme boulangers et pâtisseries (RR = 1,53 (IC 95% : 1,02-2,31), n = 23) • comme tailleurs de pierre et sculpteurs (RR = 2,19 (IC 95% : 1,18-4,08), n = 10) • comme fonctionnaires de prisons et de maisons de correction (RR = 2,16 (IC 95% : 1,03-4,53), n = 7) <p><u>Analyses du risque de MM chez les femmes selon le secteur d'activité ou la catégorie de l'emploi (population de référence = les femmes de la cohorte occupant d'autres secteurs d'activité ou emplois que celui étudié) :</u></p> <p>Augmentation significative du risque de MM chez les femmes travaillant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • comme personnel soignant en psychiatrie (RR = 1,86 (IC 95% : 1,06-3,29), n = 12 cas de MM) • comme outilleurs, réglers et opérateurs de machines-outils (RR = 1,79 (IC 95% : 1,01-3,15), n = 12) • dans des travaux d'ingénierie et de construction métallique (RR = 1,73 (IC 95% : 1,02-2,93), n = 14) • comme boulangères et pâtisseries (RR = 2,06 (IC 95% : 1,20-3,57), n = 13) • comme ouvrières du papier et du carton (RR = 2,58 (IC 95% : 1,16-5,76), n = 6) <p><u>Analyses du risque de MM selon l'exposition à des produits chimiques (population de référence = membres de la cohorte non exposés) :</u></p> <p>- augmentation significative du risque de MM chez les hommes possiblement exposés aux pesticides/herbicides de manière occasionnelle mais intense (RR = 1,20 (IC 95% : 1,07-1,34), n = 350)</p> <p>- augmentation non significative du risque de MM chez les hommes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • probablement exposés aux HAP (RR = 1,07 (IC 95% : 0,92-1,25), n = 189) • probablement exposés aux solvants (RR = 1,11 (IC 95% : 0,92-1,35), n = 113) • probablement exposés aux poussières de textiles (RR = 1,13 (IC 95% : 0,72-1,78), n = 19) <p>- absence d'association significative ou augmentation non significative du risque de MM chez les femmes</p> <p><u>Analyses du risque de MM selon l'exposition à des agents sensibilisants pour les professions à forte probabilité d'exposition (comparaison aux professions non exposées) :</u></p> <p>- augmentation significative du risque de MM chez les hommes probablement exposés aux agents sensibilisants de HPM (RR = 1,45 (IC 95% : 1,06-1,98), n = 40)</p> <p>- augmentation significative du risque de MM chez les femmes probablement exposées aux agents sensibilisants de HPM (RR = 1,59 (IC 95% : 1,02-2,49), n = 21)</p>	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique parfois limitée - Biais de sélection - Absence de données détaillées sur les expositions - Biais de classement de la profession et de l'exposition - Biais de confusion <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude met en évidence un seul secteur d'activité à risque accru et significatif de MM qui est le secteur de l'agriculture, de la sylviculture et de la pêche, mais uniquement chez les hommes. Elle rapporte également plusieurs professions à risque augmenté et significatif de MM chez les hommes et notamment chez les propriétaires d'entreprise, les entrepreneurs agricoles, horticoles et forestiers et chez les boulangers et pâtisseries. Toujours chez les hommes, un risque augmenté et significatif de MM est détecté chez les prothésistes dentaires, les tailleurs de pierre et sculpteurs ainsi que chez les fonctionnaires de prisons et de maisons de correction, néanmoins ces analyses sont portées sur un plus petit nombre de cas et présentent des intervalles de confiance plus larges.</p> <p>En ce qui concerne les femmes, un risque accru et significatif de MM est observé dans plusieurs professions : chez les personnels soignants de soins psychiatriques, chez les outilleurs, réglers et opérateurs de machines-outils, chez les personnes exerçant des travaux d'ingénierie et de construction métallique, chez les boulangères et pâtisseries et chez les ouvrières du papier et du carton. Toutefois, ces analyses sont basées sur de très petits nombres de cas et présentent des intervalles de confiance parfois larges.</p> <p>Concernant le risque de MM lié à l'exposition à des produits chimiques et à des agents sensibilisants, ce dernier est augmenté et statistiquement significatif uniquement chez les hommes exposés possiblement à des pesticides et à des herbicides de manière occasionnelle et intense (pics d'exposition) ainsi que chez les hommes et les femmes exposées à des agents sensibilisants de HPM. Les auteurs précisent que 60% des cas exposés aux agents sensibilisants de HPM étaient des boulangers et pâtisseries.</p> <p>Les analyses suggèrent une augmentation du risque de MM liée à l'exposition, définie comme probable, aux HAP chez les hommes et à l'exposition, qualifiée de possible chez les femmes et de probable chez les hommes et les femmes, aux solvants. Néanmoins les résultats sont non significatifs.</p>
---	--	---	---	--	---

<p>A case-control study of multiple myeloma in Japan : association with occupational factors</p> <p>2005</p> <p>Japon</p> <p>Tomoko Sonoda, Tadao Ishida, Masamitsu Mori, Hajime Sakai, Makoto Noguchi, Mitsuru Mori, Kohzoh Imai</p> <p>Etude cas-témoins</p>	<p><u>Cas</u> : 57 cas de MM diagnostiqués chez des sujets âgés de 36 à 86 ans, entre 1996 et 2003 à l'hôpital de l'université médicale de Sapporo et à ses hôpitaux affiliés à Hokkaido et confirmés histologiquement</p> <p><u>Témoins</u> : 57 sujets issus des mêmes hôpitaux que les cas, sans ATCD carcinologiques, appariés selon le sexe, l'âge (+/- 5 ans) et l'hôpital de recrutement</p>	<p>LE SECTEUR D'ACTIVITE, LA PROFESSION ET TOUTE EXPOSITION PROFESSIONNELLE D'INTERET</p> <p><u>Identification des professions et des expositions</u> :</p> <p>- basée sur le recueil d'informations lors d'entretiens individuels dans les hôpitaux en utilisant un questionnaire (tabagisme, ATCD médicaux, historiques professionnels (secteur d'activité, profession, périodes d'emploi), expositions professionnelles, exposition au carburant automobile)</p> <p>- classification des secteurs d'activité et des professions</p>	<p>Identifier les secteurs d'activité, les professions et les expositions professionnelles pouvant être associées au risque de MM</p>	<p><u>Ajustement des OR</u> : OR ajustés selon le sexe, l'âge, l'hôpital de recrutement et le statut tabagique</p> <p><u>Analyses du risque de MM selon le secteur d'activité (durée d'emploi ≥ 5 ans)</u> :</p> <p>Augmentation non significative pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'agriculture (OR = 3,50 (IC 95% : 0,70-17,4), n = 7 cas et 2 témoins) - la pêche (OR = 4,84 (IC 95% : 0,55-42,56), n = 5 cas et 1 témoin) - l'exploitation minière (OR = 1,82 (IC 95% : 0,15-21,64), n = 3 cas et 2 témoins) <p><u>Analyses du risque de MM selon la profession (durée d'emploi ≥ 5 ans)</u> : Augmentation significative dans le groupe des agriculteurs et des pêcheurs (OR = 5,89 (IC 95% : 1,24-28,04), n = 12 cas et 3 témoins)</p> <p><u>Analyses du risque de MM selon les expositions professionnelles</u> (sujets exposés comparés aux sujets non exposés) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation significative du risque lié à l'exposition à des produits chimiques (exposition probable à des solvants organiques ou au pétrole) : OR = 8,05 (IC 95% : 1,01-64,45), n = 8 cas et 1 témoin - Augmentation non significative du risque lié à l'exposition à l'essence (carburant automobile lors de la conduite) : OR = 1,23 (IC 95% : 0,19-3,11), n = 25 cas et 22 témoins - Diminution non significative entre le risque de MM et l'exposition à <ul style="list-style-type: none"> • des poussières de mines (OR = 0,64 (IC 95% : 0,11-3,93), n = 5 cas et 6 témoins) • au diesel (carburant automobile lors de la conduite) (OR = 0,56 (IC 95% : 0,16-1,96), n = 5 cas et 9 témoins) 	<p><u>COMMENTAIRES</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puissance statistique faible - Biais de sélection - Biais de mémorisation - Absence de données détaillées relatives aux expositions - Biais de classement de l'exposition - Biais de confusion <p><u>CONCLUSION</u> :</p> <p>Cette étude met en évidence une augmentation significative du risque de MM dans le groupe des agriculteurs et des pêcheurs ainsi que pour l'exposition aux produits chimiques, incluant les solvants organiques et le pétrole. Néanmoins, ces résultats sont basés sur un très petit nombre de cas et les intervalles de confiance sont parfois extrêmement larges.</p>
---	---	--	--	--	---

<p>Multiple myeloma and diesel and other occupational exposures in swedish construction workers</p> <p>20/10/2003</p> <p>Suède</p> <p>Won Jin Lee, Dalsu Baris, Bengt Jarvholm, Debra T. Silverman, Ingvar A. Bergdahl, Aaron Blair</p> <p>Cohorte</p>	<p>N : 365 424 ouvriers du bâtiment suédois (H : 100%) ayant participé au programme national de santé pour les travailleurs du bâtiment entre 1971 et 1993</p> <p><u>Période de suivi :</u> de 1971 au 31/12/1999</p> <p><u>Début du suivi :</u> à la date d'inscription au programme</p> <p><u>Fin du suivi :</u> à la date du diagnostic du MM, de décès, d'émigration ou le 31/12/1999</p>	<p>EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES DANS LE SECTEUR DE LA CONSTRUCTION</p> <p><u>Expositions professionnelles étudiées :</u> gaz d'échappement des moteurs diesel, amiante, solvants organiques, poussières métalliques, asphalte, poussières de bois, poussières de pierre, poussières de ciment, laine minérale</p> <p><u>Evaluation des expositions :</u> - à partir d'une matrice emploi-exposition semi-quantitative, basée sur une enquête menée par l'Organisation de l'industrie de la construction pour l'environnement de travail, la sécurité au travail et la santé en Suède de 1971 à 1976 (recueil d'informations sur l'emploi, les expositions spécifiques, le tabagisme, la taille et le poids) - évaluation sur plus de 300 métiers liés au secteur de la construction ; pour chaque emploi, détermination de la présence ou de l'absence des expositions (exposé/non exposé) ; en cas d'exposition confirmée, estimation de l'intensité d'exposition (faible, modérée ou élevée) - concernant les gaz d'échappement des moteurs diesel, utilisation du monoxyde d'azote comme marqueur de l'exposition</p>	<p>Examiner les relations entre les expositions professionnelles du secteur de la construction et l'incidence du MM chez les ouvriers du bâtiment en Suède</p>	<p><u>Population de référence :</u> sujets non exposés</p> <p><u>Ajustement du RR :</u> RR ajusté à l'âge, à l'IMC et aux autres co-expositions professionnelles</p> <p><u>Incidence du MM :</u> 446 cas recensés</p> <p><u>Analyses de l'incidence du MM dans la cohorte en fonction des risques professionnels rencontrés dans le secteur de la construction :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation significative du risque de MM chez les travailleurs exposés aux gaz d'échappement des moteurs diesel (RR = 1,3 (IC 95% : 1,00-1,77), n = 79) ; - Absence de relation dose-réponse en fonction du niveau d'exposition estimé (RR EXPOSITION FAIBLE = 1,4 (IC 95% : 0,99-1,92), n = 52 ; RR EXPOSITION MODEREE = 1,1 (IC 95% : 0,56-2,04), n = 10 ; RR EXPOSITION FORTE = 1,4 (IC 95% : 0,77-2,59), n = 17) - Augmentation non significative du risque de MM chez les travailleurs exposés aux solvants organiques (RR = 1,2 (IC 95% : 0,83-1,62), n = 41) - Absence d'association statistiquement significative entre le risque de MM et les autres expositions étudiées 	<p><u>COMMENTAIRES :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence d'informations détaillées relatives aux expositions étudiées - Biais de classement de l'exposition - Biais d'information et de perte de suivi - Biais de confusion <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette étude met en évidence une augmentation significative du risque de MM uniquement chez les ouvriers du bâtiment suédois exposés aux gaz d'échappement des moteurs diesel, de l'ordre de 30%. Toutefois, les analyses ne rapportent pas l'existence d'une relation dose-réponse en fonction de l'intensité estimée de l'exposition.</p>
---	---	--	---	---	--

<p>Risk factors for multiple myeloma : a systematic review of meta-analyses</p> <p>10/2015</p> <p>International</p> <p>Theodoros N. Sergentanis, Flora Zagouri, Gerasimos Tsilimidos, Anastasia Tsagianni, Melina Tseliou, Meletios A. Dimopoulos, Theodora Psaltopoulou</p> <p>Revue systématique de méta-analyses</p>	<p><u>Etudes incluses :</u></p> <p>- 22 méta-analyses examinant les facteurs de risque potentiels de MM, issues d'une recherche sur PubMed sans restriction de langue de publication jusqu'au 10/10/2014</p> <p>- 9 études sur les facteurs de risque professionnels, 4 sur les facteurs de risque relatifs au mode de vie, 5 sur le présence de pathologies et 4 sur les facteurs de risque génétiques</p>	<p>AGRICULTURE, PESTICIDES ET ANIMAUX</p> <p>LE METIER DE POMPIER</p> <p>LES COIFFEURS ET TRAVAILLEURS APPARENTES</p> <p>DICHLOROMETHANE</p> <p>TRICHLOROETHYLENE</p> <p>BENZENE, PETROLE, PRODUITS PETROLIERS, GAZ D'ECHAPPEMENT</p>	<p>Synthétiser les méta-analyses examinant les facteurs de risque du MM, dont ceux professionnels, afin de fournir un résumé complet et parcimonieux des preuves actuelles</p>	<p>- <i>Khuder et al., 1997</i> sur le risque de MM lié au métier d'agriculteur : Augmentation significative du risque de MM chez les agriculteurs (RR global METIER D'AGRICULTEUR = 1,23 (IC 95% : 1,14-1,32) ; RR AGRICULTRICES = 1,23 (IC 95% 1,17-1,29) ; RR AGRICULTEURS RESIDANT AU CENTRE DES ETATS-UNIS = 1,38 (IC 95% : 1,27-1,51))</p> <p>- <i>Merhi et al., 2007</i> sur le risque de MM lié à l'exposition professionnelle prolongée aux pesticides : Augmentation non significative du risque de MM liée à l'utilisation professionnelle de pesticides (OR global = 1,16 (IC 95% : 0,99-1,36) ; OR après correction du biais de publication = 1,12 (IC 95% : 0,96-1,30))</p> <p>- <i>Perrotta et al., 2008</i> sur le risque de MM lié au métier d'agriculteur, à l'exposition aux pesticides et aux animaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation significative du risque de MM chez les agriculteurs (OR AGRICULTEUR = 1,39 (IC 95% : 1,18-1,65) ; OR AGRICULTEUR ≥ 10 ANS = 1,87 (IC 95% : 1,15-3,16)) • Augmentation significative du risque de MM liée à l'utilisation professionnelle de pesticides (OR PESTICIDES = 1,47 (IC 95% : 1,11-1,94) ; OR DDT = 2,19 (IC 95% : 1,30-2,95) ; OR PHENOXYACETIQUES = 2,2 (IC 95% : 1,15-4,66) ; OR CHLOROPHENOLS = 2,4 (IC 95% : 1,0-5,9)) • Absence d'association significative entre le risque de MM et l'exposition aux herbicides (OR = 0,97 (IC 95% : 0,68-1,38)) • Augmentation significative du risque de MM liée à l'exposition à certains animaux d'élevage (OR MOUTONS = 1,71 (IC 95% : 1,25-2,33) ; OR CHEVAUX = 1,72 (IC 95% : 1,26-2,37) ; OR BOVINS LAITIERS = 1,59 (IC 95% : 1,26-2,01)) <p><i>LeMasters et al., 2006</i> sur le risque de MM chez les pompiers Augmentation significative du risque de MM (RR = 1,53 (IC 95% : 1,21-1,94))</p> <p><i>Takkouche et al., 2009</i> sur le risque de MM chez les coiffeurs et travailleurs assimilés (barbiers, esthéticiennes) Augmentation significative du risque de MM chez les coiffeurs et travailleurs apparentés (RR modèle à effets fixes = 1,38 (IC 95% : 1,25-1,54) ; RR modèle à effets aléatoires = 1,62 (IC 95% : 1,22-2,14))</p> <p><i>Liu et al., 2013</i> sur le risque de MM lié à l'exposition professionnelle au DCM Augmentation significative du risque de MM (OR effets fixes = 2,04 (IC 95% : 1,31-3,17))</p> <p><i>Karami et al., 2013</i> sur le risque de MM lié à l'exposition professionnelle au TCE Absence d'association significative entre le risque de MM et l'exposition au TCE (RR = 1,05 (IC 95% : 0,88-1,27))</p> <p><i>Sonoda et al., 2001</i> sur le risque de MM lié à l'exposition professionnelle ou industrielle au benzène, au pétrole, aux produits pétroliers ou aux gaz d'échappement des moteurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution significative du risque lié à l'exposition au benzène et/ou aux solvants organiques (OR BENZENE ET/OU SOLVANTS ORGANIQUES = 0,74 (IC 95% : 0,60-0,90)) • Légère augmentation non significative du risque lié à l'exposition au pétrole et aux produits pétroliers (OR PETROLE = 1,11 (IC 95% : 0,96-1,28) ; OR PRODUITS PETROLIERS = 1,08 (IC 95% : 0,89-1,33)) • Augmentation significative du risque de MM lié à l'exposition aux gaz d'échappement des moteurs (OR = 1,34 (IC 95% : 1,14-1,57)) <p><i>Vlaanderen et al., 2011</i> sur le risque de MM lié à l'exposition professionnelle au benzène : Légère augmentation non significative du risque de MM lié à l'exposition au benzène (Méta-RR = 1,12 (IC 95% : 0,98-1,27))</p>	<p><u>COMMENTAIRES</u></p> <p>- Biais de publication</p> <p>- Limites des méta-analyses individuelles</p> <p><u>CONCLUSION :</u></p> <p>Cette revue systématique de méta-analyses rapporte une augmentation significative du risque de MM chez les agriculteurs, lors de l'utilisation professionnelle de pesticides, notamment du DDT, des Phénoxyacétiques et des Chlorophénols (une méta-analyse sur deux), lors de l'exposition professionnelle aux moutons, chevaux et bovins laitiers, chez les pompiers, chez les coiffeurs et professionnels apparentés (barbiers et esthéticiennes) et lors de l'exposition professionnelle au DCM et aux gaz d'échappement des moteurs.</p> <p>Elle ne met pas en évidence d'augmentation significative du risque de MM lors de l'exposition professionnelle au TCE, au benzène, au pétrole et aux produits pétroliers.</p>
--	--	---	---	--	---

VII. Discussion

A. Le myélome multiple et les rayonnements ionisants

1. Données de la littérature grise

Les rayonnements ionisants, tels que les rayons X, les rayons gamma, les émetteurs de particules alpha, les émetteurs de particules bêta, et les rayonnements neutroniques, sont classés dans le Groupe 1, parmi les agents cancérigènes avérés pour l'Homme, par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (136,137). Par ailleurs, il existe des preuves limitées chez l'Homme d'association entre l'exposition aux rayons X et gamma et le myélome multiple (138). En effet, dans le volume 100D des monographies du CIRC publié en 2012, évaluation la plus récente de la cancérigénicité des différents types de rayonnements ionisants, le groupe de travail cite deux études qui mettent en évidence une association positive entre le risque de myélome multiple et l'exposition professionnelle aux rayons X et gamma (139,140). La première étude, publiée en 2009 par *Muirhead et al.*, concerne l'exposition externe à des rayonnements ionisants X et gamma d'une cohorte de travailleurs du secteur du nucléaire issue du "*National Registry for Radiation Workers*" (NRRW) au Royaume-Uni et met en évidence la présence d'un excès de risque significatif de survenue de myélome multiple (ERR/Sv = 3,60 (IC à 95% : 0,43-10,37), n= 149), néanmoins l'intervalle de confiance est large (140). La seconde étude, publiée en 1984 par *Stebbing et al.*, porte sur une cohorte composée de peintres de cadrans au radium de sexe féminin aux Etats-Unis, ainsi exposées à des radionucléides émetteurs de particules alpha, et met en évidence des associations positives suggestives entre la charge corporelle estimée du radium et le myélome

multiple (140). Le résumé de l'article précise que le risque de mortalité par myélome multiple est multiplié par un facteur 3 mais que ce risque est plus étroitement corrélé à la durée de l'emploi, correspondant à la durée d'exposition aux rayons gamma, considérée comme substitut à la dose cumulée de rayonnements gamma externes, qu'à l'absorption de radium, notion également précisée par le groupe de travail du CIRC (140,141).

2. Données de la revue de la littérature

Parmi les neuf études incluses dans le présent travail, quatre études de cohorte mettent en évidence une association positive statistiquement significative entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le risque de myélome multiple (142–150).

a. Exposition à des rayonnements ionisants

L'étude de cohorte rétrospective, publiée par *Linnet et al.* en 2005, dont la période d'étude s'étend de 1983 à 1998, porte sur 71 894 travailleurs en radiologie médicale aux Etats-Unis exposés à des rayonnements ionisants, sans précision sur le type de rayonnement évalué (149). Elle ne rapporte aucune association statistiquement significative entre l'exposition à des rayonnements ionisants et le risque de survenue de myélome multiple (149). Cependant, elle présente plusieurs limites méthodologiques, parmi lesquelles une faible puissance statistique, avec des analyses basées sur un petit nombre de cas de myélome multiple ($n = 28$), et l'absence d'évaluation quantitative précise de l'exposition, qui repose uniquement sur les historiques professionnels des sujets, susceptible d'induire des biais de mémorisation et de classement de l'exposition (149).

b. Exposition à des rayonnements ionisants externes

Six études incluses dans le présent travail exposent des résultats relatifs au risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants externes, principalement de type X et gamma.

L'étude de cohorte rétrospective, publiée par *Zablotska et al.* en 2014, porte sur la mortalité par myélome multiple chez 17 660 travailleurs d'une société de mines et d'usines d'uranium au Canada entre 1950 et 1999, ainsi que sur l'incidence du myélome multiple chez 16 770 d'entre eux entre 1969 et 1999 (146). Ces travailleurs sont considérés exposés à de faibles niveaux de rayonnements gamma et alpha (146). Concernant l'exposition professionnelle aux rayons gamma, aucune association statistiquement significative n'est observée avec la mortalité ou l'incidence du myélome multiple (146). Néanmoins, les analyses sont basées sur de très petits nombres de cas de myélome multiple (18 décès et 20 cas incidents), ce qui limite l'interprétation des résultats (146).

Deux études de cohorte rétrospectives rapportent des risques accrus non statistiquement significatifs de myélome multiple. La première étude, publiée par *Telle-Lamberton et al.* en 2007, porte sur la mortalité par myélome multiple entre 1968 à 1994 chez 29 204 travailleurs, employés au moins un an au Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA) ou à la Compagnie générale des matières nucléaires (Cogema) en France et exposés à de faibles doses de rayonnements X et gamma (148). Le taux de mortalité par myélome multiple dans la cohorte par rapport à la population générale est augmenté mais de manière non statistiquement significative (SMR = 1,62 (IC à 90% : 0,98-2,53), n = 14) (148). Cependant, ce résultat, à la limite de la significativité, est basé sur un très petit nombre de cas (148). Par ailleurs, la méthodologie

de l'étude ne prend pas en compte les potentiels facteurs de confusion, notamment la co-exposition à des rayonnements neutroniques et à des radionucléides (148). La seconde étude, publiée par *Kuznetsova et al.* en 2016, étudie la survenue de myélome multiple chez 22 373 travailleurs de la "*Mayak Production Association*" en Russie, notamment exposés à des rayonnements gamma (145). L'excès de risque de myélome multiple observé n'est pas statistiquement significatif (ERR/Gy = 2,39 (IC à 90% : -1,28-35,47), p = 0,14), néanmoins l'analyse est basée sur un très petit nombre de cas (n = 11) et l'intervalle de confiance est très large (145).

L'étude de cohorte rétrospective, publiée par *Bazyka et al.* en 2013, porte sur l'analyse de l'incidence du myélome multiple chez des travailleurs chargés du nettoyage et de la dépollution du site de Tchernobyl en Ukraine, après l'accident survenu en 1986, et exposés à des rayonnements ionisants externes (147). Elle fait état d'une augmentation statistiquement significative du risque de survenue de myélome multiple 22 à 26 ans après l'accident dans la population étudiée en comparaison à la population générale Ukrainienne (SIR = 1,61 (IC à 95% : 1,01-2,21)) (147). Cette étude présente néanmoins plusieurs limites méthodologiques telles qu'une faible puissance statistique, en raison du petit nombre de cas de myélome multiple considérés (n = 58), une évaluation de l'exposition aux rayonnements ionisants basée sur un questionnaire complété lors d'entretiens individuels, source de biais de mémorisation et de classement, et l'absence de prise en compte de potentiels biais de confusion (147). Par ailleurs, aucune analyse de l'incidence du myélome multiple n'est effectuée en fonction de la dose d'exposition, malgré l'importante variabilité des doses individuelles reçues à la moelle osseuse rouge chez chaque sujet (147).

Deux autres études de cohorte, portées sur des travailleurs du nucléaire exposés de manière prolongée à de faibles doses de rayonnements externes X et gamma, rapportent des risques accrus et significatifs de myélome multiple (142,143). Tout d'abord, la mise à jour de la cohorte NRRW, initialement rétrospective puis prospective, publiée en 2022 par *Hunter et al.*, portant sur 172 452 travailleurs du Royaume-Uni, met en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de survenue de myélome multiple pour des doses cumulées de 10 mSv (RR = 1,68 (IC à 95% : 1,16-2,39)) et de 50 mSv (RR = 1,65 (IC à 95% : 1,04-2,54)) (143). L'augmentation du risque la plus importante est observée pour des doses cumulées élevées supérieures à 500 mSv (RR = 3,83 (IC à 95% : 1,29-9,12)), néanmoins cette analyse est basée uniquement sur 5 cas de myélome multiple et l'intervalle de confiance est large (143). Par ailleurs, la relation dose-effet linéaire positive initialement mise en évidence disparaît lorsque l'analyse est portée uniquement sur les travailleurs exposés à des doses cumulées inférieures à 200 mSv ou lorsque les travailleurs potentiellement exposés à des radionucléides ingérés ou inhalés sont exclus (143). Ces résultats suggèrent que le risque de myélome multiple semble plus important à de fortes doses d'exposition de rayonnements ionisants et que l'exposition interne à des radionucléides pourrait avoir un impact sur la survenue de myélome multiple. La seconde étude, correspondant à la cohorte rétrospective internationale INWORKS (*International workers study*) publiée en 2024 par *Leuraud et al.*, porte sur 309 932 travailleurs de France, du Royaume-Uni et des Etats-Unis et rapporte un excès de risque statistiquement significatif de la mortalité par myélome multiple (ERR/Gy = 1,62 (IC à 90% : 0,06-3,64)) avec une analyse basée sur un plus grand nombre de décès par myélome multiple (n = 527) (142).

c. Exposition interne à des radionucléides

Une première étude de cohorte rétrospective, publiée par *Zablotska et al.* en 2014, déjà précédemment détaillée, porte sur la mortalité par myélome multiple chez 17 660 travailleurs d'une société de mines et d'usines d'uranium au Canada entre 1950 et 1999, ainsi que sur l'incidence du myélome multiple chez 16 770 d'entre eux entre 1969 et 1999 (146). Ces travailleurs sont considérés exposés à de faibles niveaux de rayonnements gamma et alpha (146). Concernant l'exposition aux rayonnements alpha, il s'agit de produits de dégradation du radon (PDR) et cette étude ne rapporte aucune association statistiquement significative entre l'exposition à ces derniers et le risque de myélome multiple (146). Cependant, les analyses sont portées sur de très petits nombres de cas incidents et de décès par myélome multiple, limitant ainsi l'interprétation des résultats (146).

Une seconde étude de cohorte rétrospective, publiée par *Yiin et al.* en 2018, portée sur des travailleurs du secteur du nucléaire et plus précisément, de l'enrichissement de l'uranium, met en évidence une association positive statistiquement significative entre l'exposition interne à l'uranium et la mortalité par myélome multiple selon différentes méthodes (linéaire et linéaire-quadratique) et selon différents niveaux d'exposition (dose cumulée d'uranium à la moelle osseuse rouge $> 0,09$ mGy ou $> 0,27$ mGy) (144). Il s'agit d'une comparaison interne entre les travailleurs de la cohorte exposés et ceux non exposés (144). Pour les salariés exposés à des doses supérieures à $0,09$ mGy, le risque de mortalité par myélome multiple est augmenté et statistiquement significatif en modèle linéaire (HR = 1,78 (IC à 95% : 1,11-3,80) et en modèle linéaire-quadratique (HR = 2,30 (IC à 95% : 1,70-5,70) (144). Concernant ceux exposés à des doses supérieures à $0,27$ mGy, le risque de mortalité par myélome multiple est également augmenté et statistiquement significatif en modèle linéaire (HR = 3,42 (IC à 95% : 1,35-9,64)

et en modèle linéaire-quadratique (HR = 3,86 (IC à 95% : 1,48-10,70) (144). Néanmoins, la puissance statistique de ces analyses reste limitée en raison du petit nombre de cas de décès par myélome multiple recensé (n = 65) et d'intervalles de confiance larges (144). De plus, cette étude présente plusieurs limites méthodologiques dont la présence d'un biais de classement de l'exposition, en raison de données quantitatives manquantes, et d'un biais de confusion, lié à la co-exposition à d'autres types de rayonnements ainsi qu'à l'absence de prise en compte d'autres potentiels facteurs de confusion. Par ailleurs, aucune analyse en comparaison à la population générale n'est réalisée.

3. Synthèse

L'ensemble des études incluses dans ce travail présentent une puissance statistique limitée et des biais méthodologiques susceptibles de limiter leur interprétation. En effet, la faible puissance statistique est inhérente au faible taux d'incidence du myélome multiple par rapport à d'autres pathologies, ainsi responsable d'analyses portées sur un petit nombre de cas avec des résultats présentant des intervalles de confiance parfois larges, malgré un grand effectif dans la population étudiée. Les autres limites méthodologiques majeures concernent l'absence d'évaluation précise de l'exposition, souvent imputable à l'indisponibilité totale ou partielle de données quantitatives, l'absence de maîtrise de la co-exposition à d'autres types de rayonnements ionisants et l'absence de prise en compte d'autres potentiels facteurs de confusion professionnels et extra-professionnels, à l'origine de biais de classement de l'exposition et de biais de confusion.

Néanmoins, les données de la revue de la littérature du présent travail sont cohérentes avec les conclusions du CIRC qui classe les rayonnements ionisants parmi les agents cancérigènes

avérés pour l'Homme (Groupe 1) et reconnaît l'existence de preuves limitées entre l'exposition professionnelle aux rayons X et gamma et la survenue de myélome multiple (136–138). En effet, les études incluses font majoritairement état d'associations positives, statistiquement significatives ou non, entre l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants externes, X et gamma, et le risque de myélome multiple. Il est ainsi possible de conclure que l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants X et gamma constitue un facteur de risque potentiel de myélome multiple.

Concernant l'exposition interne à des radionucléides sur le lieu de travail, une seule étude met en évidence une augmentation positive et significative du risque de myélome multiple, suggérant la possibilité de l'existence d'une association. Néanmoins, il n'est pas possible de conclure.

Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'approfondir l'évaluation des risques de myélome multiple liés à ces expositions professionnelles.

B. Le myélome multiple et le benzène

1. Données de la littérature grise

Le benzène (C_6H_6) appartient à la famille des hydrocarbures aromatiques monocycliques et se présente, à température ambiante, sous la forme d'un liquide incolore et volatil (151–153). Il constitue un composant naturel des produits pétroliers (pétrole brut et essence sans plomb) et est produit par l'activité humaine, notamment par la combustion incomplète de composés riches en carbone (chauffage au bois, fumée de tabac, gaz d'échappement des véhicules à moteurs, émissions industrielles, etc.) (151–154).

Sur le plan professionnel, il a par le passé été utilisé comme solvant dans l'industrie, dont l'usage actuel est limité dans de nombreux pays, et d'importantes expositions ont été observées dans les secteurs de l'imprimerie et de la fabrication de chaussures, de caoutchouc, de peintures, etc. (151,153). Actuellement, il est notamment présent dans l'industrie pétrolière (raffineries) ainsi que dans les industries pétrochimique et chimique où il est utilisé comme intermédiaire de synthèse pour d'autres produits chimiques (exemple : phénol, styrène, aniline, nitrobenzène, cyclohexane, etc.) et comme matière première dans la fabrication de divers produits (exemple : matières plastiques, élastomères, résines, colorants, textiles, détergents, dissolvants, pesticides, produits pharmaceutiques, etc.) (151–153). Il est également utilisé dans l'industrie de la parfumerie en tant que solvant d'extraction, dans l'industrie électronique comme dégraissant de composants et dans les laboratoires de recherche de chimie de synthèse (151–153).

Chez l'Homme, les voies d'exposition au benzène sont l'inhalation, l'ingestion et la voie cutanée (151,155). En milieu professionnel, il s'agit principalement de la voie pulmonaire et, à moindre mesure, de la voie cutanée (155). Après absorption, il se distribue préférentiellement dans les tissus riches en lipides et il est métabolisé dans le foie et dans les tissus où il s'est fixé, y compris dans la moelle osseuse (153,155). Il est excrété dans l'air exhalé sous forme non métabolisée et par voie urinaire après métabolisation (155).

Depuis 1979, le benzène est classé par le CIRC comme cancérigène avéré pour l'Homme (Groupe 1) et, par la suite, l'existence d'associations positives entre l'exposition professionnelle au benzène et le risque de développer un myélome multiple est reconnue (151,153–155). Dans le volume 120 des monographies du CIRC, correspondant à la 6^{ème} évaluation de la cancérigénicité du benzène pour l'Homme, publiée en décembre 2018 et actualisée en septembre 2019, le groupe de travail confirme que le benzène appartient au Groupe 1, sur la base de preuves suffisantes chez l'Homme et chez les animaux de laboratoire et de preuves mécanistiques solides, avec des effets génotoxiques multiples, qu'il provoque des leucémies (153,154). Il confirme également l'existence de preuves limitées chez l'Homme d'un risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au benzène après avoir examiné une étude cas-témoins et neuf études de cohorte professionnelles (153,154). Seules sept études de cohorte sont décrites (154). Parmi ces dernières, trois ne rapportent pas d'augmentation du risque de myélome multiple : l'une portée sur des travailleurs américains fabriquant du film souple transparent nommé « *Pliofilm* » (154), dont l'analyse n'est basée que sur 4 cas de myélome multiple (Wong, 1995), la seconde portant sur des travailleurs considérés exposés au benzène à partir des dossiers de l'Inspection des usines au Royaume-Uni et basée sur 8 cas incidents et 6 décès par myélome multiple (Sorahan et al., 2005) et la troisième portée sur

35 804 travailleurs de 672 usines en Chine exposés au benzène et basée sur un cas et un décès par myélome multiple (*Linnet et al., 2015*) (154). Par ailleurs, deux études rapportent une augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple : l'une portée sur la même population de travailleurs que l'étude publiée par *Wong* en 1995 avec une estimation du rapport de mortalité standardisé (SMR) à 2,12 (IC à 95% : 0,69-4,96) sur la base de 5 cas de myélome multiple (*Rinsky et al., 2002*) et la seconde portant sur les travailleurs d'une usine chimique et mettant en évidence une augmentation du SMR sans relation dose-réponse significative (*Collins et al., 2003*) (154). Une étude portée sur 24 917 hommes employés de l'industrie pétrolière offshore en Norvège, fait état d'un risque relatif (RR) estimé à 1,64 (IC à 95% : 0,55-4,89), basé sur 13 cas incidents de myélome multiple, et d'une relation dose-réponse significative avec un *p* pour la tendance à 0,024 (*Stenehjem et al., 2015*) (154). La dernière étude, basée sur 27 919 travailleurs de l'industrie pétrolière offshore en Norvège met en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple avec un RR estimé à 2,49 (IC à 95% : 1,21-5,13) chez les travailleurs exposés par rapport à ceux non exposés (*Kirkeleit et al., 2008*) (154).

Par ailleurs, dans la classification européenne du règlement CLP (*Classification, Labelling and Packaging*), le benzène est défini comme une substance CMR1 (cancérogène, mutagène et reprotoxique de Catégorie 1) pour l'être humain et plus précisément, il est classé C1A (substance cancérogène avérée pour l'Homme) et M1B (substance supposée capable d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales chez l'Homme) (151,156–158). L'emploi et la vente du benzène sont ainsi soumis à des restrictions par le règlement REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) (156,159). En outre, depuis le 5 avril 2024, la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) contraignante sur 8h

du benzène dans l'air sur les lieux de travail en France est fixée à 0,25 ppm ou à 1,65 mg/m³ et sera abaissée à 0,2 ppm ou à 0,66 mg/m³ dès le 05 avril 2026 (160).

2. Données de la revue de la littérature

Parmi les sept études incluses dans le présent travail, deux études de cohorte et trois méta-analyses s'intéressent au risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au benzène, tandis que deux études cas-témoins portent sur le risque de myélome multiple associé à l'exposition professionnelle à différents solvants organiques, dont le benzène (161–167). Par ailleurs, une revue de la littérature de méta-analyses également incluse dans ce travail, dont le but est d'examiner les facteurs de risque de myélome multiple, y compris ceux professionnels, comprend deux méta-analyses relatives à l'exposition au benzène (168).

La première étude de cohorte examinée, rétrospective et publiée par *Kirkeleit et al.* en 2008, est également incluse dans l'expertise du groupe de travail du CIRC du volume 120 précédemment décrite (154,161). Elle porte sur le risque de myélome multiple chez 27 919 travailleurs offshore de l'industrie pétrolière en amont Norvégienne exposés au benzène en comparaison à 366 114 travailleurs de la population générale considérés comme non exposés (161). Ce risque apparaît significativement augmenté dans une seule catégorie d'emplois qui est celle des opérateurs offshore en amont, avec un RR évalué à 2,49 (IC à 95% : 1,21-5,13) basé sur 9 cas de myélome multiple (161). Ces salariés, en raison de leurs tâches, sont davantage susceptibles d'être exposés au benzène à des niveaux d'exposition potentiellement élevés et sur de courtes durées, par contact avec le pétrole brut, le gaz naturel et d'autres produits qui en contiennent (161). Toutefois, ce résultat reste basé sur un très petit nombre

de cas, aucune évaluation de l'exposition n'est réalisée et de potentiels facteurs de confusion ne sont pas pris en compte.

La seconde étude de cohorte, prospective et publiée par *Bassig et al.* en décembre 2024, porte sur 134 449 travailleurs chinois employés dans différentes industries à Shanghai (industries fabriquant des produits chimiques organiques, du caoutchouc, des véhicules à moteur, des produits électroniques, des articles en cuir, etc.) et évalue le risque de myélome multiple chez les membres de la cohorte exposés au benzène (15%) par rapport à ceux qui ne le sont pas (162). Une évaluation de l'exposition est effectuée à partir des historiques professionnels des sujets, de matrices emploi-exposition et de mesures dans l'air ambiant à court terme fournies par l'Inspection des usines de Shanghai (162). Cette étude ne rapporte pas d'association statistiquement significative entre le risque de myélome multiple et l'exposition professionnelle au benzène (RR = 1,1 (IC à 95% : 0,6-2,0)), néanmoins l'analyse est portée sur un très petit nombre de cas (n = 14), l'incidence du myélome multiple étant encore plus faible dans les populations asiatiques (13,75,90,162).

Parmi les trois méta-analyses incluses, la première, publiée par *Sonoda et al.* en 2001, porte sur 9 études cas-témoins et est également incluse dans la revue systématique publiée par *Sergentanis et al.* en 2015 (163,168). Elle analyse le risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au benzène et/ou à des solvants organiques, au pétrole, aux produits pétroliers et aux gaz d'échappement des moteurs (163). Seule l'exposition aux gaz d'échappement rapporte une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple (OR = 1,34 (IC à 95% : 1,14-1,57), n = 6 études) (163). Il n'apparaît pas d'association entre le risque de myélome multiple et l'exposition au benzène et/ou à des solvants organiques (OR = 0,74 (IC à 95% : 0,60-0,90), n = 8 études) (163). De légères

augmentations non significatives du risque sont observées pour l'exposition au pétrole (OR = 1,11 (IC à 95% : 0,96-1,28), n = 6 études) et aux produits pétroliers (OR = 1,08 (IC à 95% : 0,89-1,33), n = 7 études) (163). Les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence, notamment parce qu'il existe une hétérogénéité dans la classification des expositions au sein des études individuelles potentiellement à l'origine de biais de classement (163). De plus, aucune analyse du risque n'est effectuée en isolant l'exposition au benzène. Les gaz d'échappement étant constitués d'un mélange d'agents chimiques, dont le benzène fait partie, il est impossible de conclure à l'imputabilité du benzène dans l'augmentation significative du risque de myélome multiple observée.

La seconde méta-analyse, publiée par *Infante* en 2006, regroupe 7 études de cohorte professionnelles de travailleurs employés dans différentes industries (industries chimiques et de l'imprimerie, fabrication de caoutchouc, de chaussures et de peintures) suivis entre 1940 et 1997 (164). Cette méta-analyse met en évidence une augmentation statistiquement significative du taux de mortalité par myélome multiple (SMR = 1,61 (IC à 95% : 1,01-2,44), n = 22) ainsi que du risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au benzène (RR = 2,13 (IC à 95% : 1,31-3,46)) (164).

La dernière méta-analyse, publiée par *Vlaanderen et al.* en 2011, porte sur 26 études de cohorte professionnelles de travailleurs de différentes industries (industries pétrolières, chimiques et de l'imprimerie, fabrication de chaussures et de peintures, stations-services) (165). Elle évalue le risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au benzène en tenant compte de la qualité des études incluses qui est définie par le niveau de force de l'association entre l'exposition au benzène et le risque accru de leucémie aiguë myéloïde (LAM) détecté, nommé « *niveau de signification pour la LAM* » (165), ou par la qualité de l'évaluation

de l'exposition au benzène (165). La méta-analyse rapporte une augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple en lien avec l'exposition professionnelle au benzène (mRR = 1,12 (IC à 95% : 0,98-1,27), n = 26 études, 284 sujets exposés) (165). Ce risque augmente mais reste non statistiquement significatif lorsque la méta-analyse est effectuée uniquement à partir des études disposant d'estimations quantitatives de l'exposition au benzène (mRR = 1,48 (IC à 95% : 0,96-2,27), n = 8 études, 28 sujets exposés) (165). En revanche, la méta-analyse réalisée uniquement à partir des études présentant le niveau de signification pour la LAM le plus élevé est augmentée et devient statistiquement significative (mRR = 1,56 (IC à 95% : 1,11-2,21), n = 6 études, 56 sujets exposés) (165). Cette méta-analyse est également incluse dans la revue systématique publiée par *Sergentanis et al.* en 2015 qui ne retient que le résultat de la méta-analyse globale (168).

Parmi les deux études cas-témoins portées sur le risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle à différents solvants organiques, la première étude, publiée par *Costantini et al.* en 2008, porte sur des cas et des témoins en Italie et rapporte une augmentation statistiquement significative du risque de myélome chez les sujets considérés exposés uniquement au benzène (OR = 2,3 (IC à 95% : 1,0-5,4), n = 11) (166). Toutefois, ce résultat reste basé sur un très faible effectif et comprend un intervalle de confiance large. Par ailleurs, les auteurs soulignent que 67% des sujets inclus et exposés au benzène, le sont également au toluène et/ou au xylène, d'autres hydrocarbures aromatiques monocycliques (166).

La seconde étude cas-témoins, publiée par *De Roos et al.* en 2018, porte sur le regroupement de 9 études cas-témoins participant au consortium international d'épidémiologie du lymphome (InterLymph) et évalue le risque de myélome multiple lié à

l'exposition professionnelle au benzène mais également au toluène et au xylène (167). Il apparaît une légère augmentation, à la limite de la significativité, du risque de myélome multiple chez les sujets exposés au benzène uniquement à une intensité cumulée estimée la plus élevée (4^{ème} quartile) avec un OR à 1,16 (IC à 95% : 0,98-1,37 ; p = 0,10 ; n = 1 014) (167). Cette augmentation se majore et devient significative lorsque l'analyse est portée uniquement sur les sujets présentant à la fois une intensité cumulée de l'exposition au benzène la plus élevée et une probabilité d'exposition à ce dernier la plus forte (OR = 1,42 (IC à 95% : 1,08-1,86), p = 0,01, n = 297) (167). Bien que cette dernière analyse soit basée sur un effectif réduit, elle suggère l'existence d'une relation dose-effet. Par ailleurs, le risque de myélome multiple est également augmenté et significatif lorsque l'exposition au benzène a lieu moins de 20 ans avant le diagnostic de myélome multiple (OR = 1,87 (IC à 95% : 1,28-2,73), p = 0,002, n = 140) (167). Les résultats de cette étude sont néanmoins à interpréter avec prudence. En effet, 82,3% des sujets exposés au benzène le sont également au toluène ou au xylène et 99,8% des sujets sont exposés à la fois au toluène et au xylène, avec des analyses révélant également des risques accrus et significatifs de myélome multiple liés à l'exposition à ces deux autres hydrocarbures aromatiques monocycliques (167). En outre, cette étude présente d'autres limites méthodologiques.

3. Synthèse

Les données issues de la littérature grise et de la revue de la littérature, effectuée dans le présent travail, apportent des éléments contrastés quant au risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au benzène.

Le benzène est reconnu comme cancérigène avéré pour l'Homme (Groupe 1 du CIRC), sur la base de preuves mécanistiques solides et de preuves suffisantes chez l'Homme et chez les animaux de laboratoire pour les leucémies mais avec des preuves limitées pour le myélome multiple (151,153–155). En effet, en se basant uniquement sur les études détaillées dans le volume 120 des monographies du CIRC, comportant l'évaluation la plus récente du risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au benzène, trois études de cohorte (*Wong, 1995 ; Sorahan et al., 2005 ; Linet et al., 2015*) n'observent pas d'augmentation significative de ce risque, deux études de cohorte (*Rinsky et al., 2002 ; Collins et al., 2003*) mettent en évidence un risque accru mais non statistiquement significatif et seulement deux études (*Stenehjem et al., 2015; Kirkeleit et al., 2008*) font état d'un risque augmenté et statistiquement significatif du risque de myélome multiple (154). Le groupe de travail souligne que ces études présentent des limites méthodologiques, principalement une faible puissance statistique en raison du petit nombre de cas exposés (154).

Les études incluses dans le présent travail fournissent également des résultats partagés. Trois études dont une étude de cohorte rétrospective (*Kirkeleit et al., 2008*) déjà incluse dans l'analyse du CIRC, une méta-analyse de cohortes (*Infante, 2006*) et une étude cas-témoins (*Costantini et al., 2008*) rapportent un risque significativement accru de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au benzène qui est globalement doublé (161,164,166). Deux études rapportent des augmentations significatives du risque de myélome multiple, mais uniquement dans certaines conditions. Il s'agit de la méta-analyse de cohortes de *Vlaanderen et al. (2011)* dont l'augmentation significative du risque apparaît uniquement lorsque les études considérées comme étant de haute qualité sont prises en compte (mRR = 1,56) ; l'étude cas-témoins de *De Roos et al. (2018)* identifie une augmentation significative du risque

uniquement chez les sujets présentant une forte probabilité et une forte intensité cumulée d'exposition au benzène (OR = 1,42), suggérant ainsi l'existence d'une relation dose-réponse (165,167). La méta-analyse d'études cas-témoins de *Sonoda et al.* (2001) et l'étude de cohorte prospective la plus récente de *Bassig et al.* (2024) ne rapportent pas d'augmentation du risque de myélome multiple en lien avec l'exposition professionnelle au benzène (162,163).

Ces études présentent toutes certaines limites méthodologiques, la plus fréquente étant la puissance statistique limitée, inhérente à la faible incidence du myélome multiple comparativement à d'autres pathologies. Par ailleurs, toutes les études ne comportent pas d'évaluation de l'exposition au benzène alors que les niveaux et les conditions d'exposition semblent varier selon la période et les secteurs d'activités considérés. Il apparaît également difficile d'évaluer l'impact de l'exposition professionnelle au benzène de manière individualisée sur le risque de myélome multiple, sans tenir compte des potentiels facteurs de confusion (exemple : expositions concomitantes à d'autres produits chimiques sur le lieu de travail, potentiels facteurs de confusion liés au terrain, à l'environnement et au mode de vie).

Ainsi, les données des études examinées dans la revue de la littérature sont cohérentes avec les conclusions du CIRC, c'est-à-dire que les preuves d'un risque de myélome multiple chez l'Homme lié à l'exposition professionnelle au benzène restent limitées. L'unique étude incluse et publiée au-delà de l'analyse la plus récente du groupe de travail du CIRC n'apporte pas d'argument supplémentaire. Néanmoins cette dernière porte sur des sujets d'origine asiatique chez qui le taux d'incidence du myélome multiple est encore plus faible que dans d'autres populations. D'autres études semblent nécessaires afin de déterminer avec certitude si le benzène constitue véritablement un facteur de risque professionnel de myélome multiple, potentiellement à l'origine de l'augmentation de son incidence.

C. Le myélome multiple et le toluène

1. Données de la littérature grise

Le toluène (C_7H_8) appartient à la famille des hydrocarbures aromatiques monocycliques et se présente sous la forme d'un liquide incolore et volatil (169,170). Il constitue un composant naturel des produits pétroliers (pétrole brut et essence sans plomb) et est produit par l'activité humaine, notamment par la combustion incomplète de composés riches en carbone (chauffage au bois, fumée de tabac, vapeurs de cigarettes électroniques, gaz d'échappement des véhicules à moteurs, émissions industrielles, etc.) (170–172).

Sur le plan professionnel, il est présent dans l'industrie pétrolière (raffineries) et dans les industries pétrochimique et chimique où il est utilisé comme intermédiaire de synthèse pour d'autres produits chimiques (exemple : benzène, xylène, phénol, nitrotoluène, diisocyanate de toluylène, chlorure de benzyle, caprolactame, benzaldéhyde, acide p-toluènesulfonique, vinyltoluène, etc.) (170,171). Il est également utilisé comme solvant, notamment dans les décapants, les insecticides, les vernis, les peintures, les encres d'imprimerie, les colles, les graisses, les cires, le caoutchouc, les résines et comme solvant d'extraction dans les industries cosmétique et pharmaceutique (170,171,173,174).

Chez l'Homme, les voies d'exposition au toluène sont l'inhalation, l'ingestion et, à moindre mesure, la voie cutanée (175). Après absorption, il se distribue dans les tissus riches en lipides et est ensuite métabolisé par voie hépatique (175). Il est excrété sous forme non métabolisée par voie pulmonaire et par voie urinaire après métabolisation (175).

Le volume 71 des monographies du CIRC publié en 1999 contient la dernière évaluation de la cancérogénicité du toluène (171). En raison de preuves insuffisantes chez l'Homme et de preuves suggérant une absence de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire, le toluène est classé dans le Groupe 3 du CIRC parmi les agents inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'Homme (171,175,176).

Dans la classification européenne du règlement CLP (*Classification, Labelling and Packaging*), le toluène est défini comme une substance R2 c'est-à-dire qu'il est suspecté d'être reprotoxique pour l'Homme (157,158). En outre, depuis 2012, les VLEP contraignantes sur 8h et à court terme du toluène dans l'air sur les lieux de travail en France sont fixées aux valeurs suivantes : 20 ppm ou 76,8 mg/m³ pour la VLEP sur 8h et 100 ppm ou 384 mg/m³ pour la VLEP à court terme (177).

2. Données de la revue de la littérature

Deux études incluses traitent du risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle aux solvants organiques, dont le toluène fait partie.

La première est une étude cas-témoins, publiée par *Costantini et al.* en 2008, dans laquelle l'évaluation de l'exposition aux différents solvants organiques ne repose pas sur des données quantitatives mais sur l'attribution de niveaux qualitatifs d'intensité et de probabilité d'exposition basés sur des informations recueillies à partir de questionnaires complétés par les sujets inclus (166). Cette étude ne met pas en évidence d'association statistiquement significative entre le risque de myélome multiple et l'exposition professionnelle au toluène quel que soit le niveau d'exposition (OR_{EXPOSITION TRES FAIBLE/FAIBLE} = 0,6 (IC à 95% : 0,3-1,3), n = 10

cas et 61 témoins ; $OR_{EXPOSITION\ MOYENNE/ELEVEE} = 0,6$ (IC à 95% : 0,9-2,7), $n = 5$ cas et 24 témoins) (166). Les auteurs soulignent la présence de poly-expositions, avec notamment 67% des sujets de l'étude exposés au benzène qui le sont également au toluène et/ou au xylène (166).

La seconde étude est une étude cas-témoins, publiée par *De Roos et al.* en 2018, qui porte sur le regroupement de 9 études cas-témoins participant au consortium international d'épidémiologie du lymphome (InterLymph) et qui évalue le risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au benzène, au toluène et au xylène (167). Elle met en évidence une légère augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple chez les sujets exposés professionnellement au toluène et uniquement à une intensité cumulée estimée la plus élevée (4^{ème} quartile), avec un OR évalué à 1,12 (IC à 95% : 0,94-1,34 ; $p = 0,22$, $n = 852$) (167). Cette augmentation se majore et devient statistiquement significative lorsque l'analyse n'est portée que sur les sujets présentant à la fois une intensité cumulée de l'exposition au toluène la plus élevée et une probabilité d'exposition la plus forte (OR = 1,63 (IC à 95% : 1,25-2,12), $p = 0,0007$, $n = 296$), suggérant l'existence d'une relation dose-réponse (167). En outre, un risque accru et significatif de myélome multiple est observé chez les sujets exposés au toluène plus de 20 ans avant le diagnostic (OR = 1,46 (IC à 95% : 1,09-1,96), $p = 0,03$, $n = 243$). Ce risque se majore pour une exposition survenue moins de 20 ans avant le diagnostic (OR = 2,31 (IC à 95% : 1,61-3,31), $p = 0,001$, $n = 145$) mais cette analyse repose sur un effectif plus restreint (167). Par ailleurs, les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence, notamment en raison de la présence d'expositions concomitantes à d'autres solvants organiques, avec 99,8% des sujets exposés au toluène et au xylène et 82,3% des sujets exposés à la fois au benzène et au toluène ou au xylène (167).

3. Synthèse

Les données de la littérature grise, datant de 26 ans, ne rapportent aucun argument en faveur d'une potentielle cancérogénicité de l'exposition professionnelle au toluène chez l'Homme, et encore moins d'un risque de survenue de myélome multiple, le toluène étant classé dans le Groupe 3 du CIRC depuis 1999 (171).

Les deux études incluses dans ce travail rapportent des résultats contrastés. L'une ne met pas en évidence d'association statistiquement significative entre le risque de myélome multiple et l'exposition professionnelle au toluène (*Costantini et al., 2008*) et la seconde rapporte un risque accru et significatif mais uniquement chez les sujets présentant une forte probabilité et une forte intensité cumulée d'exposition au toluène (*De Roos et al., 2018*) (166,167). Par ailleurs, ces deux études présentent des biais méthodologiques, notamment en raison de l'absence de quantification précise des expositions, mais également du fait que la plupart des sujets pour lesquels le risque de myélome multiple est évalué sont exposés à plusieurs solvants organiques, y compris le benzène qui présente des preuves limitées de cancérogénicité chez l'Homme pour le myélome multiple (154,166,167). Ainsi, les résultats de l'étude publiée par *De Roos et al.*, soulèvent des interrogations quant à l'origine de cette augmentation significative de myélome multiple observée. Cette dernière est-elle liée à une exposition à haute dose de toluène, à l'exposition à d'autres substances ou à l'interaction entre les différentes substances chimiques ?

Par conséquent, il n'est pas possible de conclure que le toluène soit, à lui seul, impliqué dans le développement du myélome multiple. La réalisation d'une revue de la littérature de plus grande ampleur et spécifiquement focalisée sur les expositions professionnelles au

toluène serait intéressante. Par ailleurs, l'exposition professionnelle au benzène étant de plus en plus réglementée tandis que l'exposition au toluène persiste, une réévaluation des risques liés à l'exposition à ce dernier pourrait s'avérer utile.

D. Le myélome multiple et le xylène

1. Données de la littérature grise

Les xylènes (C_8H_{10}) appartiennent à la famille des hydrocarbures aromatiques monocycliques (178,179). L'emplacement des groupes méthyles sur le cycle benzénique définit trois isomères : l'ortho-xylène, le méta-xylène et le para-xylène, qui se présentent tous sous la forme de liquides incolores et volatiles (178,179). Le xylène, encore appelé xylène technique, correspond au mélange de ces trois isomères (179).

Les xylènes sont naturellement présents dans les produits pétroliers (pétrole brut et essence sans plomb) et ils sont produits par l'activité humaine, notamment par la combustion incomplète de composés riches en carbone (chauffage au bois, fumée de tabac, gaz d'échappement des véhicules à moteurs, émissions industrielles, etc.) (171).

Sur le plan professionnel, le xylène et ses isomères sont présents dans les industries pétrolière, pétrochimique, chimique, cosmétique et pharmaceutique (171,174,179). Ils sont utilisés comme solvants notamment dans les peintures, les vernis, les encres d'imprimerie, les colorants, le caoutchouc, les colles, les adhésifs, les cires, les insecticides, les nettoyeurs, les dégraissants, les décapants et les produits pharmaceutiques (171,174,179). Les isomères sont utilisés comme intermédiaires de synthèse pour d'autres produits chimiques (exemple : l'ortho-xylène pour la synthèse de l'anhydride phtalique, le méta-xylène pour la synthèse de l'acide isophtalique et le para-xylène pour la synthèse de l'acide téréphtalique), permettant la production de divers produits (exemple : résines et fibres de polyesters, plastifiants pour PVC, etc.) (171,179).

Chez l'Homme, la voie d'exposition principale aux xylènes est l'inhalation (180). Après absorption, ils se distribuent dans les tissus riches en lipides, sont métabolisés par le foie et éliminés par voie urinaire (180).

Le volume 71 des monographies du CIRC publié en 1999 contient la dernière évaluation de la cancérogénicité des xylènes (171). En raison de preuves insuffisantes chez l'Homme et chez les animaux de laboratoire, ils sont classés dans le Groupe 3 du CIRC parmi les agents inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'Homme (171,174,176). Cependant, en mars 2024, un groupe consultatif de 28 chercheurs indépendants issus de 22 pays s'est réuni à Lyon et a classé les xylènes parmi les agents dont la cancérogénicité doit être évaluée avec une priorité définie comme moyenne dans le cadre du programme des Monographies du CIRC pour la période 2025-2029 (181).

Par ailleurs, depuis 2007, des VLEP contraignantes sur 8h et à court terme dans l'air sur les lieux de travail des xylènes en France sont fixées aux valeurs suivantes : 50 ppm ou 221 mg/m³ pour la VLEP sur 8h et 100 ppm ou 442 mg/m³ pour la VLEP à court terme (182).

2. Données de la revue de la littérature

Deux études incluses dans le présent travail traitent du risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle aux solvants organiques, dont le xylène.

La première est une étude cas-témoins, publiée par *Costantini et al.* en 2008, dans laquelle l'évaluation de l'exposition aux différents solvants organiques ne repose pas sur des données quantitatives mais sur l'attribution de niveaux qualitatifs d'intensité et de probabilité d'exposition basés sur des informations recueillies à partir de questionnaires complétés par les

sujets inclus (166). Cette étude met en évidence une augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple qui est présente uniquement chez les sujets soumis à une exposition professionnelle au xylène estimée "moyenne/élevée" (OR = 1,2 (IC à 95% : 0,4-3,2), n = 6 cas et 23 témoins) (166). Les auteurs soulignent la présence de poly-expositions notamment avec 67% de sujets de l'étude exposés au benzène qui le sont également au toluène et/ou au xylène (166).

La seconde est une étude cas-témoins, publiée par *De Roos et al.* en 2018, qui porte sur le regroupement de 9 études cas-témoins participant au consortium international d'épidémiologie du lymphome (InterLymph) et évalue le risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au benzène, au toluène et au xylène (167). Elle met en évidence une légère augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple chez les sujets exposés professionnellement au xylène et uniquement à une intensité cumulée estimée la plus élevée (4^{ème} quartile), avec un OR évalué à 1,12 (IC à 95% : 0,95-1,33) ; p = 0,22 ; n = 817) (167). Cette augmentation se majore et devient statistiquement significative lorsque l'analyse n'est portée que sur les sujets présentant à la fois une intensité cumulée de l'exposition au xylène la plus élevée et une probabilité d'exposition à ce dernier la plus forte (OR = 1,63 (IC à 95% : 1,25-2,13), p = 0,0006, n = 288) (167). Par ailleurs, un risque accru et significatif de myélome multiple est également observé chez les sujets exposés au xylène plus de 20 ans avant le diagnostic (OR = 1,45 (IC à 95% : 1,08-1,94), p = 0,03, n = 241) (167). Ce risque se majore chez les sujets exposés moins de 20 ans avant le diagnostic (OR = 2,42 (IC à 95% : 1,68-3,48), p = 0,001, n = 138), mais cette analyse repose sur un effectif plus restreint (167). Par ailleurs, les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence, notamment en raison de la présence d'expositions concomitantes à d'autres solvants organiques, avec

99,8% des sujets exposés au toluène et au xylène et 82,3% des sujets exposés à la fois au benzène et au toluène ou au xylène (167).

3. Synthèse

Tout comme le toluène, les données de la littérature grise, datant de 26 ans, ne rapportent aucun argument en faveur d'une potentielle cancérogénicité de l'exposition professionnelle au xylène et ses isomères chez l'Homme, et encore moins d'un risque de survenue de myélome multiple, les xylènes étant classé dans le Groupe 3 du CIRC depuis 1999 (171).

Cependant, les deux études incluses dans ce travail rapportent une augmentation du risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au xylène. Dans l'étude de *Costantini et al.* (2008), cette augmentation est présente uniquement chez les sujets dont l'exposition professionnelle au xylène est estimée "moyenne/élevée" et est non statistiquement significative (166). Toutefois, l'analyse est basée sur un petit nombre de sujets. Le risque accru de myélome multiple détecté dans l'étude de *De Roos et al.* (2018), basé sur un plus grand nombre de sujets, est statistiquement significatif et est uniquement observé chez les sujets présentant une forte probabilité et une forte intensité cumulée d'exposition au xylène (167). Ces études présentent des biais méthodologiques, notamment en raison de l'absence de quantification précise des expositions, mais également du fait que la plupart des sujets soient exposés à plusieurs solvants organiques, y compris le benzène qui présente des preuves limitées de cancérogénicité chez l'Homme pour le myélome multiple (154,166,167). Néanmoins les résultats précédemment décrits semblent être en faveur d'un risque augmenté de myélome multiple pour des expositions au xylène estimées plutôt élevées.

Ainsi, les données anciennes de la littérature grise et les données plus récentes de la revue de la littérature sont contradictoires. Malgré les limites méthodologiques des études incluses, le xylène semble augmenter le risque de myélome multiple. Par ailleurs, le CIRC a classé les xylènes parmi les agents de priorité moyenne à évaluer dans le cadre du programme des Monographies du CIRC pour la période 2025-2029. Cette future réévaluation de la cancérogénicité des xylènes apportera peut-être des éléments de réponse supplémentaires quant à leur imputabilité dans la survenue du myélome multiple (181).

E. Le myélome multiple et le 1,3-butadiène

1. Données de la littérature grise

Le 1,3-butadiène (C_4H_6) appartient à la famille des hydrocarbures aliphatiques insaturés et se présente sous la forme d'un gaz incolore (183–186). Il est produit par l'activité humaine, notamment par la combustion incomplète de composés riches en carbone (chauffage au bois, fumée de tabac, gaz d'échappement des véhicules à moteur, émissions industrielles, etc.) (184,185).

Dans le milieu professionnel, il est retrouvé dans l'industrie pétrolière, en tant que sous-produit du raffinage du pétrole, et principalement dans l'industrie pétrochimique où, en tant que co-produit de la synthèse d'éthylène, il est purifié sous forme monomérique et utilisé pour produire divers polymères de caoutchoucs synthétiques (exemple : le caoutchouc styrène-butadiène, le caoutchouc polybutadiène, le caoutchouc chloroprène, le caoutchouc nitrile, le latex styrène-butadiène, etc.) et de plastiques (exemple : polystyrène résistant aux chocs composé de polystyrène et de polybutadiène, résines thermoplastiques composées de polymères d'acrylonitrile, de butadiène et de styrène, etc.) (184–189). Ces matériaux entrent dans la composition d'une grande variété de produits industriels et de consommation (exemple : matériaux de construction, pièces automobiles, pneumatiques, tuyaux, peintures, toilage de tapis et de moquettes, pièces d'appareils électroménagers, ordinateurs et équipements de télécommunication, vêtements de protection, emballages et articles ménagers, etc.) (184,187).

Chez l'Homme, la principale voie d'exposition est l'inhalation (187). Il se distribue dans différents organes de l'organisme (190). Il est éliminé sous forme de CO₂ dans l'air exhalé et sous forme conjuguée dans les urines (190).

Initialement reconnu comme agent probablement cancérigène pour l'Homme (Groupe 2A du CIRC) en 1999, le volume 97 des monographies du CIRC, publié en 2008, classe le 1,3-butadiène parmi les agents cancérigènes avérés pour l'Homme (Groupe 1) en raison de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire et chez l'Homme, notamment pour les leucémies et, dans une moindre mesure, pour les LNH (185). Dans ce volume 97, les études décrites par le groupe de travail ne rapportent aucun excès de risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au 1,3-butadiène (185). Par ailleurs, lors de la dernière évaluation de la cancérigénicité du 1,3-butadiène, publiée dans le volume 100F des monographies du CIRC en 2012, le groupe de travail confirme sa classification dans le Groupe 1 sur la base de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire, de preuves mécanistiques solides et de preuves suffisantes chez l'Homme pour les cancers hématopoïétiques en général, principalement attribuables à la leucémie et au lymphome malin (187). Le groupe de travail souligne ne pas pouvoir déterminer l'imputabilité du 1,3-butadiène dans la genèse des différents sous-types spécifiques d'hémopathies malignes en raison d'effectifs trop faibles (187). Ainsi, bien qu'aucun excès de risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au 1,3-butadiène ne soit mis en évidence dans les études examinées par le groupe de travail, le CIRC reconnaît l'existence de preuves suffisantes de cancérigénicité du 1,3-butadiène pour le myélome multiple chez l'Homme parce que le myélome multiple fait partie des hémopathies malignes et qu'il est classé parmi les lymphomes malins non hodgkiniens au moment de l'évaluation (138,185,187).

Par ailleurs, dans la classification européenne du règlement CLP (*Classification, Labelling and Packaging*), le 1,3-butadiène est défini comme une substance C1A (dont le potentiel cancérigène chez l'Homme est avéré) et M1B (dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales chez l'Homme est supposée) (157,158,186). De plus, le 1,3-butadiène est une substance cancérigène sans effet seuil, c'est-à-dire qu'il peut induire des effets même à de très faibles doses (186). En outre depuis 2020, la VLEP contraignante sur 8h dans l'air des lieux de travail du 1,3-butadiène est fixée en France à 1 ppm ou à 2,2 mg/m³ (191).

2. Données de la revue de la littérature

Une seule étude incluse dans le présent travail s'intéresse à l'évaluation du risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au 1,3-butadiène, mais également au risque lié à l'exposition au styrène (192). Il s'agit d'une cohorte rétrospective publiée par *Sathiakumar et al.* en 2021, qui étudie la mortalité par myélome multiple chez 21 087 employés de six usines nord-américaines de fabrication de caoutchouc synthétique, exposés au 1,3-butadiène et au styrène et suivis de 1943 à 2009 (192). Soixante décès par myélome multiple sont recensés et les analyses ne rapportent aucune association statistiquement significative entre le risque de myélome multiple et l'exposition au 1,3-butadiène, quel que soit le niveau d'exposition cumulée estimé ($RR_{\text{QUARTILE 4}} = 1,01$ (IC à 95% : 0,43-2,42), $n = 11$) (192).

3. Synthèse

Les données de la littérature grise indiquent que le 1,3-butadiène est un agent cancérigène avéré pour l'Homme (Groupe 1 du CIRC et catégorie C1A du règlement CLP), avec des preuves suffisantes pour les hémopathies malignes, principalement les leucémies et les lymphomes malins, sans effet seuil et supposé mutagène (catégorie M1B du règlement CLP) (138,157,158,185–189).

Ainsi, le CIRC considère que le 1,3-butadiène constitue un facteur de risque avéré de myélome multiple avec des preuves suffisantes chez l'Homme, parce que le myélome multiple fait partie des cancers hématopoïétiques et qu'il est classé parmi les lymphomes malins non hodgkiniens au moment de l'évaluation de la cancérigénicité du 1,3-butadiène (138). Cependant, aucune étude examinée par le groupe de travail du CIRC n'a rapporté de risque accru de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au 1,3-butadiène (185,187). L'unique étude incluse dans la revue de la littérature du présent travail ne met pas non plus en évidence d'excès de risque de myélome multiple (192). Toutefois, cette dernière présente plusieurs biais méthodologiques, dont une puissance statistique limitée, en raison d'analyses portées sur un très petit nombre de cas, la possibilité d'un biais de classement de l'exposition, la difficulté à distinguer les effets individuels du 1,3-butadiène et l'absence de prise en compte de potentiels facteurs de confusion (192).

Ainsi, le 1,3-butadiène constitue un facteur de risque avéré pour les hémopathies malignes mais son imputabilité dans le développement du myélome multiple n'est pas démontrée. Des études supplémentaires de grande envergure semblent nécessaires.

F. Le myélome multiple et le styrène

1. Données de la littérature grise

Le styrène (C₈H₈) appartient à la famille des hydrocarbures aromatiques monocycliques et se présente sous la forme d'un liquide incolore à jaunâtre et volatile (193,194).

Le styrène est un produit chimique à haut volume de production (195). Il est principalement utilisé comme monomère dans la production de matières plastiques et de caoutchoucs tels que les polystyrènes, les copolymères composés d'acrylonitrile, de butadiène et de styrène, les copolymères d'acrylonitrile et de styrène, les caoutchoucs synthétiques de styrène et de butadiène et les polyesters insaturés et insaturés renforcés (fibres de verre ou GRP pour "*Glass Reinforced Plastic*") voués à être utilisés pour la fabrication d'une grande variété de produits (emballages, appareils électroménagers, électronique domestique, isolation des bâtiments, pneumatiques, supports de moquettes, bateaux, baignoires, fûts, etc.) (194–196).

Chez l'homme, après absorption rapide, il se distribue essentiellement dans les tissus adipeux et, après métabolisation, il est principalement éliminé par voie urinaire, et en moindres quantités, dans l'air exhalé et par voie digestive (195,197).

Dans le volume 121 des monographies du CIRC publié en 2019, le groupe de travail classe le styrène comme agent probablement cancérogène pour l'Homme (Groupe 2A) sur la base de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire, de preuves mécanistiques solides et de preuves limitées chez l'Homme pour les hémopathies malignes (138,195,196). Concernant le risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au styrène, le CIRC reconnaît l'existence de preuves limitées de cancérogénicité chez l'Homme (138).

Par ailleurs, dans la classification européenne du règlement CLP, le styrène est défini comme une substance R2 c'est-à-dire qu'il est suspecté d'être reprotoxique chez l'Homme (157,158). En outre, depuis 2019, les VLEP contraignantes sur 8h et à courte durée dans l'air des lieux de travail du styrène en France sont fixées aux valeurs suivantes : 23,3 ppm ou 100 mg/m³ pour la VLEP sur 8h et 46,6 ppm ou 200 mg/m³ pour la VLEP à court terme (198).

2. Données de la revue de la littérature

Deux études de cohorte rétrospectives, relatives au risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au styrène, sont incluses dans le présent travail.

La première étude, publiée par *Bertke et al.* en 2018, porte sur 5 201 travailleurs de deux usines de construction de bateaux en plastique renforcé de fibres de verre, dont la mortalité par myélome multiple est suivie de 1959 à 2016 (199). L'évaluation de l'exposition au styrène, réalisée par des experts à partir des historiques professionnels des sujets et de mesures effectuées uniquement en 1978, aboutit à la classification des postes de travail selon cinq groupes d'estimation qualitative de l'exposition (haute, faible, intermittente, négligeable et absence d'exposition) (199). Cette étude met en évidence une augmentation non statistiquement significative du taux de mortalité par myélome multiple chez les travailleurs de la cohorte exposés par rapport à la population générale (SMR = 1,33 (IC à 95% : 0,71-2,27), n = 13) ainsi que chez les travailleurs considérés hautement exposés, par rapport aux autres sujets de la cohorte (RR = 2,0 (IC à 95% : 0,5-7,0), n = 11) (199). Ces analyses sont néanmoins basées sur un très petit nombre de cas avec, pour la seconde analyse, un intervalle de confiance large.

La seconde étude, publiée par *Sathiakumar et al.* en 2021, étudie la mortalité par myélome multiple chez 21 087 employés de six usines nord-américaines de fabrication de caoutchouc synthétique, exposés au 1,3-butadiène et au styrène et suivis de 1943 à 2009 (192). Soixante décès par myélome multiple sont recensés et les analyses, portées sur un très petit nombre de cas, ne rapportent aucune association statistiquement significative entre le risque de myélome multiple et l'exposition au styrène, quel que soit le niveau d'exposition cumulée estimé (RR QUARTILE 4 = 0,84 (IC à 95% : 0,34-2,08), n = 11) (192).

3. Synthèse

Les données de la littérature indiquent que le styrène est classé parmi les agents probablement cancérogènes pour l'Homme (Groupe 2A du CIRC) avec des preuves limitées chez l'Homme pour les hémopathies malignes, dont le myélome multiple (138,195,196).

Les deux études incluses dans la revue de la littérature n'apportent aucun argument supplémentaire à l'identification du styrène comme facteur de risque professionnel du myélome multiple (196,199). De plus, elles présentent plusieurs biais méthodologiques, notamment une puissance statistique limitée et, pour l'une d'entre elles, la présence d'une co-exposition au 1,3-butadiène (192).

Ainsi, selon les données du CIRC, le styrène constitue un possible facteur de risque professionnel de myélome multiple. Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires afin de préciser cette association.

G. Le myélome multiple et les solvants chlorés

Les solvants chlorés appartiennent à la famille des hydrocarbures halogénés (200). Il s'agit d'hydrocarbures dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène sont remplacés par un ou plusieurs atomes de chlore (200). Ils connaissent un essor important au XX^e siècle avec une utilisation dès les années 1920, notamment pour leurs propriétés décapantes, puis, à partir des années 1950, dans le domaine du dégraissage grâce à leur propriété peu ou pas inflammable (200). Cependant, en raison de leur impact néfaste sur l'environnement et sur la santé, des mesures réglementaires relatives à leur production et à leur utilisation sont prises à partir des années 1970 (200).

Le présent travail s'intéresse au risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle à quatre solvants chlorés. Il s'agit du trichloroéthylène (TCE), du 1,1,1-trichloroéthane (TCA), du perchloroéthylène (PCE) et du dichlorométhane (DCM). À température ambiante, ils se présentent tous sous la forme de liquides incolores, volatils et peu ou pas inflammables (200–204).

1. Données de la littérature grise

a. Le trichloroéthylène (TCE)

Le trichloroéthylène (C_2HCl_3), découvert en 1864 par Emil FISCHER, est initialement produit industriellement dans les années 1920 en Allemagne et aux Etats-Unis (200,205). Ses utilisations sont multiples mais les principales concernent le nettoyage à sec, des années 1930 jusqu'aux années 1950, avant d'être remplacé par le perchloroéthylène, ainsi que le

dégraissage de pièces métalliques jusque dans les années 1990 (200,205,206). Sa production et son utilisation sont par la suite réglementées (200,205).

Actuellement, et uniquement sous autorisation délivrée par la Commission Européenne, il peut être utilisé dans le dégraissage en phase vapeur des métaux, comme solvant pour l'extraction, notamment de graisses, d'huiles, de matières grasses, de cires et de goudrons, comme intermédiaire de synthèse pour d'autres produits chimiques et dans l'industrie textile pour le nettoyage du coton et de la laine (202,205,206).

La principale voie d'exposition au TCE est la voie pulmonaire (207,208). Après absorption, il se distribue principalement dans les tissus riches en lipides et est métabolisé par le foie (208). Il est éliminé sous forme inchangée dans l'air exhalé ainsi que dans les urines après métabolisation (208).

Après avoir été classé dans le groupe 3 du CIRC en 1987, puis dans le groupe 2A en 1995, le volume 106 des monographies du CIRC, publié en 2014, classe le TCE comme cancérigène avéré pour l'Homme (Groupe 1) sur la base de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire, de preuves suffisantes chez l'Homme pour le cancer du rein et de preuves limitées chez l'Homme pour le lymphome non hodgkinien (LNH), les cancers du foie et des voies biliaires (138,200,205–207). Cinq études, évaluant le risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au TCE, sont décrites dans ce volume 106 (205). Parmi les trois études cas-témoins citées (*Seidler et al., 2007 ; Cocco et al., 2010 ; Gold al., 2011*), une seule rapporte un risque accru et significatif de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle cumulée au TCE (*Gold al., 2011*) (205). Les deux autres études sont des méta-analyses, publiées par *Wartenberg et al.* en 2000 et par *Alexander et al.* en 2006, qui font état d'une

augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple en lien avec l'exposition professionnelle au TCE, avec des risques relatifs méta-analytiques respectivement estimés à 1,5 (IC à 95% : 0,7-3,3) et à 1,05 (IC à 95% : 0,80-1,38) (205). Le groupe de travail du CIRC ne mentionne aucun lien entre l'exposition professionnelle au TCE et le risque de myélome multiple (205).

Par ailleurs, dans la classification européenne du règlement CLP, le TCE est défini comme une substance C1B (supposée cancérogène pour l'Homme) et M2 (substance préoccupante dans le fait qu'elle pourrait induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains) (157,158,207). Le TCE figure dans l'annexe XIV du règlement REACH depuis le 17 avril 2013, encadrant ainsi son utilisation (202). En outre, depuis 2021, les VLEP contraignantes sur 8h et à court terme dans l'air des lieux de travail du TCE sont fixées en France aux valeurs suivantes : 10 ppm ou 54,7 mg/m³ pour la VLEP sur 8h et 30 ppm ou 164,1 mg/m³ pour la VLEP à court terme (209).

b. Le 1,1,1-trichloroéthane (TCA)

Le 1,1,1-trichloroéthane (C₂H₃Cl₃), exclusivement produit par l'Homme de manière industrielle, est largement utilisé à partir des années 1950 dans de nombreuses applications, telles que le dégraissage de pièces métalliques, le nettoyage dans diverses industries, la formulation de colles, d'adhésifs, de lubrifiants, d'huiles, de graisses, de peintures, d'encres, de textiles, de produits nettoyants, de pesticides, de gaz propulseurs d'aérosols, de fluides frigorifiques, etc. (201,210). En France, vers le milieu des années 1970, il est considéré moins toxique que le trichloroéthylène et le perchloroéthylène et il remplace partiellement ces derniers dans certaines de leurs utilisations (200). Cependant, le TCA se révélant être une

substance qui appauvrit la couche d'ozone, le protocole de Montréal de 1987 interdit toute utilisation qualifiée de non essentielle à partir de 1995 (200,201,210). La production, l'importation et l'utilisation du TCA sont ainsi interdites dans l'Union Européenne depuis le 1^{er} janvier 1986, en dehors d'autorisations spécifiques et réglementées (200,210). Par ailleurs, depuis 2006, des VLEP contraignantes sur 8h et à court terme dans l'air sur les lieux de travail du TCA sont fixées en France aux valeurs suivantes : 100 ppm ou 555 mg/m³ pour la VLEP sur 8h et 200 ppm ou 1110 mg/m³ pour la VLEP à court terme (211).

Selon le volume 130 des Monographies du CIRC publié en 2022, le TCA est classé parmi les agents probablement cancérogènes pour l'Homme (Groupe 2A) sur la base de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire et de preuves limitées chez l'Homme pour le myélome multiple (138,210). Le groupe de travail décrit trois études qui révèlent une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple en lien avec l'exposition professionnelle au TCA (210). La première est une étude de cohorte rétrospective finlandaise publiée par *Anttila et al.* en 1995, qui porte sur 3974 salariés exposés professionnellement au trichloroéthylène, au perchloréthylène et/ou au 1,1,1-trichloroéthane (210,212). Le taux d'incidence du myélome multiple chez les salariés exposés se révèle augmenté et statistiquement significatif à 15,58 (IC à 95%, 1,93-57,7 ; n = 2) par rapport à la population générale finlandaise (210,212). La seconde étude est une étude de cohorte rétrospective publiée par *Radican et al.* en 2008, qui porte sur 14 455 travailleurs d'une installation de maintenance aéronautique de l'armée de l'air aux Etats-Unis et qui sont exposés à des solvants, dont le TCE et le TCA, ainsi qu'à d'autres produits chimiques (210,213). Le risque de décès par myélome multiple apparaît augmenté et statistiquement significatif uniquement chez les femmes de la cohorte exposées au TCA (HR = 14,46 (IC à 95% : 3,24-64,63), n = 3, p ≤

0,05) (210,213). La dernière étude, publiée par *Gold et al.* en 2011, est une étude cas-témoins américaine portée sur 180 cas de myélome multiple et 481 témoins issus de la population générale (210,214). Elle met en évidence un risque accru et statistiquement significatif de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au TCA avec un OR évalué à 1,8 (IC à 95% : 1,1-2,9 ; n = 26 cas et 65 témoins) (210,214). Malgré la présence de limites méthodologiques au sein de ces trois études, notamment une faible puissance statistique due aux petits nombres de cas, de potentiels biais de classement liés aux évaluations des expositions et la présence de poly-expositions, sources de biais de confusion, le groupe de travail du CIRC conclut à l'existence d'une association positive, néanmoins avec des preuves limitées, entre l'exposition professionnelle au TCA et le risque de myélome multiple (210).

c. Le perchloroéthylène (PCE)

Le perchloroéthylène (C_2Cl_4), encore appelé tétrachloroéthylène, est découvert en 1821 et est produit industriellement dès le début du XX^e siècle (200). A partir des années 1950, il est principalement utilisé dans le nettoyage à sec et dans le dégraissage des métaux puis, à partir des années 1980, il commence à être utilisé comme intermédiaire de synthèse chimique (200,205,206).

Actuellement, le PCE est principalement utilisé comme intermédiaire de synthèse, notamment de fluorocarbures (203,205,206). Il reste utilisé, dans une moindre mesure qu'auparavant, pour le nettoyage à sec des vêtements, le dégraissage et le nettoyage de pièces métalliques, ainsi que comme solvant d'extraction pour les huiles et les graisses (203,205,206).

Chez l'Homme, les voies d'exposition au PCE sont les voies pulmonaire, digestive et cutanée (215). Dans le milieu professionnel, l'exposition survient principalement par inhalation (216). Après absorption, le PCE se distribue dans les tissus riches en lipides et est très peu métabolisé (215). Il est excrété sous forme inchangée dans l'air exhalé, et, dans une moindre mesure, par voies digestive et urinaire (215).

Après avoir été classé dans le groupe 3 du CIRC en 1987, il est depuis 1995 classé parmi les agents probablement cancérigènes pour l'Homme (Groupe 2A) (200). Le volume 106 des monographies du CIRC, publié en 2014, présente la dernière évaluation de sa cancérigénicité et confirme le classer dans le Groupe 2A sur la base de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire et de preuves limitées chez l'Homme pour le cancer de la vessie (138,205,206). Concernant le risque de myélome multiple, le groupe de travail décrit deux études (205). La première est une étude de cohorte, déjà précédemment explorée dans l'analyse de la cancérigénicité du TCA, publiée par *Radican et al.* en 2008, qui porte sur des travailleurs américains chargés de l'entretien des avions d'une base militaire et exposés à plusieurs solvants, dont le PCE (205). Une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple est observée chez les femmes (HR = 7,8 (IC à 95% : 1,4-43,1), n = 2) et une augmentation non statistiquement significative apparaît chez les hommes (HR = 1,7 (IC à 95% : 0,4-6,9), n = 3) (205). Néanmoins, ces analyses sont basées sur un très petit nombre de cas, les intervalles de confiance sont très larges et les sujets sont exposés à d'autres solvants et produits chimiques (205). La seconde étude, une étude cas-témoins publiée par *Gold et al.* en 2011, également précédemment décrite dans l'analyse de la cancérigénicité du TCE et du TCA, retrouve un risque accru et statistiquement significatif de myélome multiple lié à l'exposition au PCE mais uniquement au niveau d'exposition cumulé le plus élevé (OR = 2,5 (IC à 95% : 1,1-

5,4)) (205). Le groupe de travail ne se prononce pas quant à l'existence ou non d'une association entre le risque de myélome multiple et l'exposition professionnelle au PCE (205). Cependant, en mars 2024, un groupe consultatif de 28 chercheurs indépendants issus de 22 pays s'est réuni à Lyon et a classé le PCE parmi les agents dont la cancérrogénicité doit être évaluée avec une priorité élevée dans le cadre du programme des Monographies du CIRC pour la période 2025-2029 (181). En effet, en raison de nouvelles indications de cancer chez l'humain, une réévaluation de la classification du PCE est justifiée (181).

Par ailleurs, dans la classification européenne du règlement CLP, le PCE est défini comme une substance C2, c'est-à-dire qu'il est suspecté d'être cancérigène pour l'Homme (157,158). En outre, depuis 2012, des VLEP contraignantes sur 8h et à court terme dans l'air sur les lieux de travail du PCE sont fixées en France aux valeurs suivantes : 20 ppm ou 138 mg/m³ pour la VLEP sur 8h et 40 ppm ou 275 mg/m³ pour la VLEP à court terme (217).

d. Le dichlorométhane (DCM)

Le dichlorométhane (CH₂Cl₂) est utilisé dans de nombreux domaines, notamment comme solvant de processus dans les industries chimique et pharmaceutique, comme intermédiaire de synthèse, comme constituant de décapants de peintures et de vernis, de colles, d'adhésifs, d'aérosols et de gaz propulseurs, comme agent de dégraissage des métaux, comme agent d'expansion des mousses polyuréthanes, etc. (174,204,218,219)

Chez l'Homme, il est principalement absorbé par voie pulmonaire, mais peut aussi l'être par voies digestive et cutanée (220). Après distribution dans l'organisme, il est métabolisé par le foie (220). Il est principalement éliminé dans l'air exhalé, majoritairement sous forme de

monoxyde et de dioxyde de carbone et, dans une moindre mesure, sous forme inchangée, ainsi que par voie urinaire (220).

Après avoir été classé dans le groupe 2B du CIRC en 1987 puis en 1999, le volume 110, publié en 2017, classe le DCM parmi les agents probablement cancérigènes pour l'Homme (Groupe 2A) sur la base de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire et de preuves limitées chez l'Homme pour le LNH et le cancer des voies biliaires (218,219). Le groupe de travail décrit trois études concernant le myélome multiple (218). La première est une étude de cohorte rétrospective, publiée par *Radican et al.* en 2008 et déjà décrite précédemment dans les analyses de la cancérigénicité du TCA et du PCE, dans laquelle une augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple est constatée uniquement chez les hommes exposés professionnellement au DCM (HR = 2,58 (IC à 95% : 0,86-7,72), n = 7) (218). Cette analyse est néanmoins basée sur un très petit nombre de cas et l'intervalle de confiance est large (218). Par ailleurs, l'évaluation de l'exposition au DCM est effectuée de manière qualitative dans un contexte de multi-expositions à d'autres solvants et produits chimiques, ce qui est source de biais de classement et de confusion (218). La seconde étude, publiée par *Costantini et al.* en 2008, est une étude cas-témoins italienne qui ne met pas en évidence d'association entre le risque de myélome multiple et l'exposition professionnelle au DCM (218). La troisième étude, une étude cas-témoins publiée par *Gold et al.* en 2011, précédemment décrite dans les évaluations de la cancérigénicité du TCE, du TCA et du PCE, rapporte une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple chez les sujets exposés au DCM uniquement lorsque ceux exerçant des professions « à faible indice de confiance » de l'exposition professionnelle au DCM (*Tableau 9*) sont considérés non exposés (OR = 2,0 (IC à 95% : 1,2-3,2) (218). Le groupe de travail ne se prononce pas quant à l'existence

ou non d'une association entre le risque de myélome et l'exposition professionnelle au DCM (218).

Par ailleurs, dans la classification européenne du règlement CLP, le DCM est défini comme une substance C2, c'est-à-dire qu'il est suspecté d'être cancérigène pour l'Homme (157,158). En outre, depuis 2019, des VLEP contraignantes sur 8h et à court terme dans l'air sur les lieux de travail du DCM sont fixées en France aux valeurs suivantes : 50 ppm ou 178 mg/m³ pour la VLEP sur 8h et 100 ppm ou 356 mg/m³ pour la VLEP à court terme (221).

2. Données de la revue de la littérature

Trois études incluses dans le présent travail exposent des résultats relatifs au risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle aux solvants chlorés.

La première étude correspond à la méta-analyse publiée par *Alexander et al.* en 2006 qui est déjà intégrée dans l'analyse de la cancérigénicité du TCE du volume 106 des monographies du CIRC (205,222). Elle porte sur sept études de cohorte de travailleurs de l'aérospatiale et de l'aéronautique aux Etats-Unis et de travailleurs de diverses professions en Europe, exposés au TCE, et elle ne met pas en évidence d'association significative entre le risque de myélome multiple et l'exposition professionnelle au TCE (mRR = 1,05 (IC à 95% : 0,80-1,38), n = 62) (222).

La seconde étude correspond à l'étude cas-témoins publiée par *Gold et al.* en 2011 qui est déjà intégrée dans les analyses de la cancérigénicité du TCE, du TCA, du PCE et du DCM dans les volumes 106, 130 et 110 des monographies du CIRC (205,210,214,218). Cette dernière porte sur 180 cas de myélome multiple et 481 témoins issus de la population générale et s'intéresse au risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle à différents

solvants chlorés (214). L'évaluation des expositions aux différents solvants repose sur la combinaison des historiques professionnels des sujets, obtenus par questionnaire, avec des matrices emploi-exposition (214). En comparant les sujets exposés à ceux non exposés, l'étude met en évidence un risque accru et significatif de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au TCE (OR = 1,7 (IC à 95% : 1,0-2,7 ; n = 91), au TCA (OR = 1,8 (IC à 95% : 1,1-2,9 ; n = 101), au PCE mais uniquement à l'exposition cumulée la plus élevée (OR = 2,5 (IC à 95% : 1,1-5,4 ; n = 29) et au DCM (OR = 2,0 (IC à 95% : 1,2-3,2 ; n = 91) (214). L'interprétation de ces résultats doit néanmoins rester prudente en raison des limites méthodologiques que présente l'étude, notamment en ce qui concerne la méthodologie d'évaluation des expositions et la présence d'une co-exposition aux différents solvants chlorés étudiés, voire à d'autres potentiels facteurs de confusion qui ne sont pas pris en compte (214). D'ailleurs, l'étude fait également état d'une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple chez les sujets exposés à au moins un de six solvants chlorés étudiés (OR = 1,5 (IC à 95% : 1,0-2,3)) mais l'imputabilité de chacun des solvants dans la survenue du myélome multiple ne peut être déterminée (214).

La troisième étude, une revue de la littérature publiée par *Sergentanis et al.* en 2015, porte sur la synthèse des facteurs de risque de myélome multiple, y compris ceux professionnels. Elle inclut une méta-analyse publiée par *Liu et al.* en 2013 qui rapporte une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple en lien avec l'exposition professionnelle au DCM (OR = 2,04 (IC à 95% : 1,31-3,17)) (168). Cependant, cette étude, également décrite dans le volume 110 des monographies du CIRC, est exclue par le groupe de travail en raison des limites méthodologiques qu'elle présente (218). L'étude de *Sergentanis et al.* inclut une seconde méta-analyse, publiée par *Karami et al.* en 2013, qui ne rapporte pas

d'association significative entre le risque de myélome multiple et l'exposition au TCE (RR = 1,05 (IC à 95% : 0,88-1,27)) (168).

3. Synthèse

La revue de la littérature effectuée dans le présent travail n'apporte aucun élément nouveau à l'analyse du risque de myélome multiple lié à l'exposition au TCE, au TCA, au PCE ou au DCM, puisque les articles examinés sont déjà décrits dans les différents volumes des monographies du CIRC.

Concernant le trichloroéthylène, il est reconnu comme cancérigène avéré pour l'Homme (Groupe 1 du CIRC) sur la base de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire, de preuves suffisantes chez l'Homme pour le cancer du rein et de preuves limitées chez l'Homme pour le LNH, mais il n'est pas considéré comme un facteur de risque professionnel pour le myélome multiple (138,206). Toutefois, bien que les études précédemment décrites présentent plusieurs limites méthodologiques, certaines rapportent un risque accru significatif ou non significatif de myélome multiple. Malgré une utilisation réglementée, réduisant ainsi les possibilités d'expositions professionnelles, des études supplémentaires sur le risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au TCE pourraient être intéressantes.

Le 1,1,1-trichloroéthane, quant à lui, constitue un potentiel facteur de risque de myélome multiple car il est reconnu comme agent probablement cancérigène pour l'Homme (Groupe 2A du CIRC) sur la base de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire et de preuves limitées chez l'Homme pour le myélome multiple (138,210). En effet, les études précédemment décrites, bien qu'elle présentent plusieurs limites méthodologiques, font état

d'un risque accru et significatif de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au TCA. Malgré une utilisation actuellement restreinte par la réglementation, le TCA pourrait avoir contribué à l'augmentation constatée de l'incidence du myélome multiple.

Concernant le perchloroéthylène, il est reconnu comme agent probablement cancérigène pour l'Homme (Groupe 2A du CIRC) pour le cancer de la vessie, mais le groupe de travail du CIRC ne se prononce pas quant à son imputabilité dans la survenue de myélome multiple, malgré deux études rapportant un risque augmenté, parfois statistiquement significatif (138,205,206). Toutefois, le PCE fait partie des agents à réévaluer avec une priorité élevée dans le cadre du programme des Monographies du CIRC pour la période 2025-2029 (181). Cette réévaluation apportera peut-être des éléments de réponse supplémentaires à la question posée par le présent travail.

Le dichlorométhane est reconnu comme agent probablement cancérigène pour l'Homme (Groupe 2A du CIRC) pour le LNH et le cancer des voies biliaires (218,219). Le groupe de travail ne statue pas sur l'association entre l'exposition professionnelle au DCM et le risque de myélome multiple, malgré deux études rapportant un risque accru, parfois statistiquement significatif. Encore largement utilisé actuellement, des études supplémentaires seraient également intéressantes afin de confirmer ou d'infirmer son imputabilité dans la genèse du myélome multiple.

H. Le myélome multiple et le 2-mercaptobenzothiazole

1. Données de la littérature grise

Le 2-mercaptobenzothiazole ($C_7H_5NS_2$) est un produit chimique industriel principalement utilisé comme agent de vulcanisation¹ dans la fabrication de produits en caoutchouc (224). Il est également ajouté aux polymères de polyéther en tant que stabilisateur, utilisé comme inhibiteur de corrosion dans les graisses, les huiles et les liquides de refroidissement et comme intermédiaire dans la production de pesticides (exemple : sels de sodium et de zinc du 2-mercaptobenzothiazole et le 2-(thiocyanomethylthio)benzothiazole) (224).

Le volume 115 des monographies du CIRC publié en 2018, classe le 2-mercaptobenzothiazole parmi les agents probablement cancérogènes pour l'Homme (Groupe 2A) sur la base de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire et de preuves limitées chez l'Homme pour le cancer de la vessie (138,224,225). Le groupe de travail décrit une étude de cohorte, publiée par *Sorahan et al.* en 2009, qui porte sur des hommes professionnellement exposés au 2-mercaptobenzothiazole (224). Les analyses révèlent une augmentation non statistiquement significative de la mortalité par myélome multiple (SMR = 4,40 (IC à 95% : 0,91-12,87), n = 3), ainsi qu'un excès significatif de survenue de myélome multiple (SRR = 4,65 (IC à 95% : 1,27-11,91), n = 4, p < 0,05) (224). Néanmoins ces analyses sont basées sur un très petit nombre de cas et les intervalles de confiance sont larges. Une tendance significative à l'augmentation du risque avec l'exposition cumulée au 2-mercaptobenzothiazole est observée dans les analyses multivariées internes, ajustées en fonction de la durée de l'emploi et de

¹ Opération par laquelle du soufre est incorporé au caoutchouc afin d'améliorer sa résistance (223).

l'exposition à d'autres produits chimiques (ortho-toluidine, aniline et phényl- β -naphthylamine) (224). Le groupe de travail ne conclut pas quant à l'existence d'une association entre l'exposition professionnelle au 2-mercaptobenzothiazole et la survenue de myélome multiple.

2. Données de la revue de la littérature

L'unique étude incluse dans le présent travail correspond à l'étude décrite par le groupe de travail du CIRC dans le volume 115. En effet, cette étude de cohorte rétrospective publiée par *Sorahan et al.* en 2009, porte sur une sous cohorte de 363 hommes employés au moins 6 mois entre 1955 et 1984 dans une usine de fabrication de produits chimiques au Pays de Galles avec un suivi de l'incidence et de la mortalité chez ces derniers jusqu'en 2005 (226). L'évaluation rétrospective de l'exposition au 2-mercaptobenzothiazole est réalisée à partir des historiques professionnels des salariés, de témoignages, des mesures limitées de surveillance disponibles depuis 1977 et des archives de l'entreprise, permettant de déterminer cinq niveaux d'exposition par poste et de calculer l'exposition cumulée en fonction de la concentration estimée et de la durée d'emploi, répartie en quatre catégories (226). Par rapport à la population générale de l'Angleterre et du Pays de Galles, une augmentation non statistiquement significative de la mortalité par myélome multiple chez les salariés exposés est observée (SMR = 4,40 (IC à 95% : 0,91-12,87), n = 3), ainsi qu'un excès significatif de survenue de myélome multiple (SRR = 4,65 (IC à 95% : 1,27-11,91), n = 4, p < 0,05). Les analyses multivariées internes, ajustées en fonction de la durée de l'emploi et de l'exposition à d'autres produits chimiques (ortho-toluidine, aniline et phényl- β -naphthylamine), révèlent une tendance significative à l'augmentation du risque (p = 0,019) avec l'augmentation de

l'exposition cumulée au 2-mercaptobenzothiazole (risque relatif chez les salariés exposés à l'exposition cumulée la plus élevée augmenté à 20,57 (IC à 95% : 2,58-164), $n = 2$, $p < 0,01$) (226). Cette étude présente cependant plusieurs limites méthodologiques, telles qu'une puissance statistique limitée, en raison d'analyses portées sur un très petit nombre de cas avec des intervalles de confiance très larges, et une évaluation de l'exposition à risque de biais de mémorisation et de classement (226).

3. Synthèse

En regard des données de la littérature grise et de la revue de la littérature du présent travail, le 2-mercaptobenzothiazole, classé comme agent probablement cancérigène pour l'Homme (Groupe 2A) par le CIRC, pourrait constituer un potentiel facteur de risque professionnel de myélome multiple, bien que cette hypothèse ne repose que sur une seule étude présentant plusieurs limites méthodologiques. Afin d'étayer cette dernière, des études supplémentaires semblent ainsi nécessaires.

I. Le myélome multiple et les polychlorobiphényles (PCB)

1. Données de la littérature grise

Les polychlorobiphényles ($C_{12}H_{(10-n)}Cl_n$), connus sous le nom de pyralènes en France, sont des composés aromatiques synthétiques, dont il existe 209 isomères caractérisés par la fixation d'un à dix atomes de chlore en différentes positions sur un noyau biphényle (227–230). Fabriqués à partir des années 1920, ils sont massivement utilisés entre 1930 et 1970 en raison de leur stabilité chimique et de leurs propriétés isolantes, notamment comme lubrifiants pour les turbines et les pompes, comme fluides diélectriques dans les transformateurs et les condensateurs et comme composants de certains adhésifs, encres, peintures et huiles (227,229–232). Les PCB se révélant être des polluants organiques persistants (POP), qui s'accumulent notamment dans les sols, leur production et leur utilisation en France sont restreintes dès 1975 puis interdites en 1987, avec obligation de décontamination et d'élimination des appareils contenant des PCB au-delà d'un certain seuil avant la fin de l'année 2010 (227,229,231).

Les principales voies d'exposition des PCB dans le milieu professionnel sont l'inhalation et le contact cutané (227). Après absorption, ils se distribuent largement dans l'organisme et s'accumulent dans les tissus adipeux (230,233). Ils sont partiellement métabolisés et principalement éliminés par voie digestive, et dans une moindre mesure, par voie urinaire (233).

En amont des mesures d'interdiction, les circonstances d'expositions professionnelles survenaient lors de la fabrication des PCB, des transformateurs et des condensateurs (230).

Actuellement, elles peuvent survenir lors de la démolition, de la manipulation, du transport et du recyclage d'équipements contaminés (227,230).

Le volume 107 des monographies du CIRC publié en 2016, classe les PCB comme cancérogènes avérés pour l'Homme (Groupe 1) sur la base de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire et de preuves suffisantes chez l'Homme pour les mélanomes malins, avec des associations positives observées pour le cancer du sein et le LNH (227,230,232). Le groupe de travail décrit une étude de cohorte, publiée par *Prince et al.* en 2006, qui porte sur 14 458 travailleurs américains présentant au moins 90 jours d'exposition potentielle aux PCB (232). Une augmentation statistiquement significative du taux de mortalité par myélome multiple chez ces travailleurs est observée, avec un SMR évalué à 1,85 (IC à 95% : 1,23-2,67) (232). Le groupe de travail ne porte pas de conclusion quant à l'association entre l'exposition professionnelle aux PCB et le risque de myélome multiple, en dehors du fait qu'un résultat positif sporadique est observé (232).

2. Données de la revue de la littérature

Une seule étude relative au risque de myélome multiple en lien avec l'exposition professionnelle aux PCB est incluse dans cette revue de la littérature. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, publiée par *Ruder et al.* en 2014, qui porte sur 24 865 travailleurs exposés aux PCB, employés de trois usines de fabrication de condensateurs électriques localisées en Indiana, au Massachusetts et dans l'état de New York (234). L'évaluation de l'exposition aux PCB est effectuée à partir de matrices emploi-exposition semi-quantitatives (234). La mortalité par myélome multiple de ces sujets est suivie de 1980 à 2008. Une augmentation non statistiquement significative du taux de mortalité du myélome multiple est

observée dans l'ensemble de la cohorte en comparaison à la population générale des Etats-Unis (SMR = 1,12 (IC à 95% : 0,82-1,50), n = 45) et également chez les sujets de la cohorte employés depuis au moins 3 mois (SMR = 1,31 (IC à 95% : 0,94-1,78, n = 41) (234). Par ailleurs, un risque accru et significatif de décès par myélome multiple est mis en évidence uniquement chez les sujets de la cohorte employés depuis au moins 3 mois dans l'usine de New York (SMR = 1,74 (IC à 95% : 1,08-2,66), n = 21) (234). Ce dernier résultat pourrait s'expliquer par des conditions et des niveaux d'exposition différents par rapport aux deux autres usines (234). En outre, une tendance à l'augmentation du risque de myélome multiple avec le niveau d'exposition cumulée aux PCB apparait significative en comparaison interne ($p < 0,001$) (234). Cette étude comporte néanmoins plusieurs limites méthodologiques, notamment un potentiel biais de classement de l'exposition et l'absence de prise en compte de facteurs de confusion.

3. Synthèse

Les données combinées de la littérature grise et de l'unique étude incluse dans ce travail ne permettent pas de conclure avec certitude mais semblent indiquer que les PCB pourraient constituer des facteurs de risque professionnels de myélome multiple. En effet, ils sont reconnus cancérigènes pour l'Homme par le CIRC (Groupe 1) et les deux études décrites, bien que potentiellement sujettes à des limites méthodologiques, rapportent des risques accrus et significatifs de myélome multiple (232,234) .

La production et l'utilisation des PCB étant interdites, notamment en France depuis 1987, les potentielles expositions professionnelles actuelles apparaissent négligeables en comparaison à celles survenues avant ces dispositions réglementaires. Néanmoins, si les PCB se révèlent être des facteurs de risque de myélome multiple, les expositions professionnelles

antérieures à leur interdiction, ainsi que leur accumulation et leur persistance dans l'environnement, ont peut-être contribué à l'augmentation actuellement constatée de l'incidence du myélome multiple.

J. Le myélome multiple et le métier de pompier

1. Données de la littérature grise

Les expositions professionnelles des pompiers sont complexes et impliquent un mélange très hétérogène de risques notamment physiques, chimiques et biologiques (235). Ils sont confrontés à des situations les exposant notamment à de nombreux agents cancérigènes suspectés ou avérés (exemple : fumée d'incendie dont la composition varie selon les matériaux brûlés, suie de carbone, hydrocarbures aromatiques polycycliques, benzène et autres hydrocarbures aromatiques monocycliques, gaz d'échappement de moteurs, poussières et fumées issues d'accidents de la voie publique et d'effondrements de bâtiments, amiante, rejets de matières dangereuses, etc.) (235–238).

Le volume 132 des monographies du CIRC, publié en 2023, reconnaît le métier de pompier comme cancérigène pour l'Homme via ses expositions (Groupe 1), sur la base de preuves mécanistiques solides, de preuves suffisantes chez l'Homme pour le mésothéliome et le cancer de la vessie, ainsi que de preuves limitées chez l'Homme pour le LNH, le mélanome malin et les cancers du côlon, de la prostate et des testicules (235). Les preuves sont en revanche insuffisantes chez les animaux de laboratoire (235). Concernant le risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle en tant que pompier, treize études sont examinées par le groupe de travail, et ce dernier conclut qu'aucune association positive n'est mise en évidence (235).

2. Données de la revue de la littérature

Deux études incluses dans le présent travail abordent le risque de myélome multiple chez les pompiers.

La première, déjà examinée dans le volume 132 des monographies du CIRC, est une étude de cohorte rétrospective, publiée par *Pukkala et al.* en 2014, qui porte sur 16 422 pompiers de sexe masculin et de cinq pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède) (235,238). Une augmentation non statistiquement significative du taux d'incidence de myélome multiple, par rapport à la population générale, est observée pour l'ensemble de la cohorte (SIR = 1,13 (IC à 95% : 0,81-1,53), n = 41), chez les pompiers suédois (SIR = 1,32 (IC à 95% : 0,83-1,97), n = 23) et, dans une moindre mesure, chez les pompiers danois (SIR = 1,08 (IC à 95% : 0,22-3,16), n = 3) (238). En outre, un risque accru et significatif de myélome multiple est mis en évidence chez les pompiers âgés d'au moins 70 ans (SIR = 1,69 (IC à 95% : 1,08-2,51), n = 24) (238). Ces analyses portent sur de petits nombres de cas, sans identification ni évaluation des expositions et en l'absence de prise en compte de facteurs de confusion potentiels (238).

La seconde étude est une revue de la littérature de méta-analyses, publiée par *Sergentanis et al.* en 2015, qui, parmi les études examinées, inclut celle publiée par *LeMasters et al.* en 2006, qui s'intéresse au risque de myélome multiple chez les pompiers et qui rapporte une augmentation statistiquement significative du risque (RR = 1,53 (IC à 95% : 1,21 ; 1,94)) (168). Cette étude est également incluse dans le volume 132 du CIRC (235).

3. Synthèse

Les études examinées dans le présent travail, déjà décrites dans le volume 132 des monographies publié en 2023, n'apportent aucun élément nouveau à l'analyse du CIRC. En effet, le groupe de travail classe les expositions professionnelles en tant que pompier comme cancérogènes pour l'Homme (Groupe 1), mais ne retrouve pas d'association entre le risque de myélome multiple et le métier de pompier, bien que ces derniers soient exposés à plusieurs substances potentiellement impliquées dans la survenue d'un myélome multiple (235). Des recherches supplémentaires menées de manière prospective avec une évaluation la plus complète possible des expositions seraient utiles pour confirmer ou infirmer les conclusions du CIRC.

K. Le myélome multiple et le métier de coiffeur

1. Données de la littérature grise

Les coiffeurs sont quotidiennement exposés à de nombreux produits tels que les shampoings, les produits de coloration, de décoloration, de permanente et de défrisage, sources de substances chimiques potentiellement cancérigènes (239).

Le volume 99 des monographies du CIRC, publié en 2010 et constituant la dernière évaluation de la cancérigénicité de l'exposition professionnelle en tant que coiffeur ou barbier, reconnaît cette dernière comme étant probablement cancérigène pour l'Homme (Groupe 2A), sur la base de preuves limitées chez l'Homme pour le cancer de la vessie (138,240). Concernant le risque de myélome multiple lié aux professions de coiffeur et barbier, parmi l'ensemble des études examinées par le groupe de travail, une seule étude de cohorte portée sur des barbiers vétérans américains rapporte une augmentation significative du risque (RR = 2,5 (IC à 95% : 1,08-5,63) et une seule étude cas-témoins italienne portée sur des coiffeurs, barbiers, esthéticiennes et travailleurs apparentés, exerçant leur métier depuis au moins 5 ans, rapporte un risque accru et significatif de myélome multiple (OR = 11,1 (IC à 95% : 1,8-67,0), n = 3) (240). Ces analyses présentent néanmoins une faible puissance statistique. Ainsi, le groupe de travail du CIRC conclut qu'il n'existe pas de preuve d'association entre le risque de myélome multiple et l'exposition professionnelle en tant que coiffeur et barbier (240).

2. Données de la revue de la littérature

Une seule étude incluse dans le présent travail porte sur le risque de myélome multiple chez les coiffeurs et les métiers apparentés, tels que les barbiers et les esthéticiennes. Il s'agit d'une méta-analyse de 19 études (études cas-témoins, rapports de mortalité et études de cohorte), publiée par *Takkouche et al.* en 2009, qui met en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple chez ces professionnels, avec un risque relatif méta-analytique évalué à 1,62 (IC à 95% : 1,22-2,14 ; $p < 0,0001$) (241). Cette méta-analyse est également examinée dans l'unique revue de la littérature incluse dans ce travail et publiée par *Sergentanis et al.* en 2015 (168).

3. Synthèse

Les données combinées de la littérature grise et de la revue de la littérature ne permettent pas de conclure quant à l'association entre le risque de myélome multiple et la profession de coiffeur en raison de résultats partagés. En effet, le groupe de travail du CIRC n'identifie pas d'association entre cette profession et le risque de myélome multiple et l'unique méta-analyse incluse dans ce travail indique un risque accru et statistiquement significatif de myélome multiple. Il convient de souligner que l'analyse du CIRC et la méta-analyse incluse dans le présent travail sont anciennes et ont été publiées il y a une quinzaine d'années. Par ailleurs, les coiffeurs et les professions apparentées sont exposés à de nombreux produits rendant l'évaluation des expositions complexe. De nouvelles études seraient pertinentes afin d'approfondir les connaissances sur ce sujet.

L. Le myélome multiple et les expositions professionnelles du secteur agricole

1. Professions du secteur agricole : données de la revue de la littérature

Parmi les études incluses dans le présent travail, sept présentent des résultats liés au risque de myélome multiple dans les professions du secteur agricole, dont deux études de cohorte rétrospectives, quatre études cas-témoins et une revue de littérature de méta-analyses.

Parmi ces sept études, trois études cas-témoins rapportent une augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple en lien avec les métiers de l'agriculture. La première, publiée par *Baris et al.* en 2004, basée sur la population, tente de déterminer si certaines professions comportent un risque accru de myélome multiple aux Etats-Unis (242). Le rapport des cotes pour les exploitants agricoles est augmenté à 1,32 mais est non statistiquement significatif (IC à 95% : 0,66-2,66) et basé sur seulement 11 cas de myélome multiple et 38 témoins (242). La seconde étude, publiée par *Sonoda et al.* en 2005, tente d'identifier les secteurs d'activité à risque de myélome multiple au Japon (243). Le rapport des cotes pour l'agriculture, avec une durée d'emploi d'au moins 5 ans, est augmenté à 3,50 et est non statistiquement significatif (IC à 95% : 0,70-17,4) (243). Ce résultat n'est basé que sur 7 cas de myélome multiple et 2 témoins et l'intervalle de confiance est très large, ce qui limite la portée de son interprétation (243). La troisième étude, publiée par *Ghosh et al.* en 2011, porte également sur l'identification des professions à risque de myélome multiple, occupées durant au moins un an par des hommes au Canada (244). L'étude rapporte un rapport des cotes augmenté à 1,3 chez les agriculteurs qui est non statistiquement significatif (IC à 95%: 0,9-2,0) et basé sur 41 cas de myélome multiple et 106 témoins (244).

Les quatre autres études mettent en évidence un risque accru et significatif de myélome multiple dans les métiers agricoles. Une étude cas-témoins multicentrique, publiée par *Orsi et al.* en 2009, porte sur le risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle aux pesticides en France et fait état d'un risque de myélome multiple augmenté et significatif chez les agriculteurs, les travailleurs agricoles et les forestiers (OR = 2,2 (IC à 95% : 1,1-4,6), n = 19 cas et 71 témoins (245)). Une étude de cohorte rétrospective, publiée par *Lope et al.* en 2008, portée sur l'identification des secteurs d'activité à risque de myélome multiple à partir de 2 992 166 travailleurs suédois entre 1971 et 1989, rapporte un risque augmenté et statistiquement significatif chez les hommes travaillant dans les secteurs de l'agriculture, de la sylviculture et de la pêche (498 cas de myélome multiple recensés) par rapport aux hommes de la cohorte travaillant dans d'autres secteurs (RR = 1,18 (IC à 95% : 1,07-1,30), n = 498 cas de MM) (246). Une seconde étude de cohorte rétrospective, publiée par *Chen et al.* en 2023, portée sur le risque de myélome multiple chez 1 175 149 travailleurs agricoles à Taïwan, entre 2000 et 2018 et par rapport à la population générale, relève un risque accru et significatif de myélome multiple uniquement chez les agricultrices (HR = 1,29 (IC à 95% : 1,02-1,63), n = 283), qui représentent 41,5% de la cohorte. Le résultat chez les hommes se situe à la limite de la significativité (HR = 1,16 (IC à 95% : 0,97-1,39), n = 555) (247). Par ailleurs, une revue de la littérature incluse dans le présent travail, portée sur l'identification des facteurs de risque du myélome multiple, y compris ceux professionnels, présente les résultats de deux méta-analyses rapportant une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple chez les agriculteurs, avec un risque relatif évalué à 1,23 (IC à 95% : 1,14-1,32) dans la méta-analyse publiée par *Khuder et al.* en 1997 et un rapport des cotes augmenté à 1,39 (IC à 95% : 1,18-1,65) dans celle publiée par *Perrotta et al.* en 2008 (168).

Ainsi, l'ensemble de ces résultats met en lumière un risque accru de myélome multiple associé à l'exercice d'une activité professionnelle dans le secteur agricole, en particulier en tant qu'agriculteur. Ce constat amène à s'interroger sur la nature des expositions professionnelles pouvant être à l'origine de cette hausse de cas de myélome multiple dans ces populations. Les professionnels du secteur agricole sont soumis à de multiples expositions dont la nature et l'intensité varient selon les modalités d'exercice. Parmi celles-ci, l'exposition professionnelle aux pesticides, utilisés sur les cultures mais également sur les animaux, et l'exposition professionnelle aux animaux d'élevage sont explorées dans le présent travail.

2. Exposition professionnelle aux pesticides, dont le glyphosate

a. Données de la littérature grise

1) Exposition professionnelle aux pesticides

Les pesticides sont des substances utilisées pour prévenir, contrôler ou éliminer des organismes considérés comme nuisibles (248). Ils comprennent notamment les insecticides, les fongicides, les herbicides, les biocides, les antiparasitaires humains ou vétérinaires, etc. (248,249). Dans le domaine agricole, les pesticides destinés à être utilisés sur les végétaux, sont appelés produits phytosanitaires ou phytopharmaceutiques (248,249). Environ 300 substances actives sont employées, et les préparations commerciales en contiennent généralement plusieurs (248). La commercialisation et l'utilisation des produits phytosanitaires est réglementée (249).

Concernant le risque de myélome multiple associé à l'exposition professionnelle aux pesticides, la dernière mise à jour de l'expertise collective de l'Institut National de la Santé et

de la Recherche Médicale (INSERM), publiée en 2021 et nommée « Pesticides et Santé », porte sur les effets possibles sur la santé humaine des pesticides (250,251). Celle-ci confirme la présomption forte d'un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides, chez les agriculteurs et les applicateurs de pesticides, et le risque de survenue de myélome multiple (250,251). Cette expertise découvre également des liens entre l'incidence du myélome multiple et l'exposition professionnelle à certaines substances actives de produits phytosanitaires telles que la perméthrine et, à moindre mesure, le carbaryl, le captane, le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et le glyphosate (250,251).

Le CIRC prévoit d'évaluer la cancérogénicité des pesticides avec une priorité élevée dans le cadre du programme des Monographies de 2025 à 2029 (181).

2) Exposition professionnelle au glyphosate

Le glyphosate ($C_3H_8NO_5P$) est un herbicide à large spectre qui appartient à la famille des organophosphorés (252–254). Le volume 112 des monographies du CIRC, publié en 2017, le classe parmi les agents probablement cancérogènes pour l'Homme (Groupe 2A) sur la base de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire, de preuves mécanistiques solides et de preuves limitées chez l'Homme pour le LNH (138,254,255). Concernant le risque de myélome multiple associé à l'exposition professionnelle au glyphosate, le groupe de travail rapporte un excès de myélome multiple non statistiquement significatif dans trois études cas-témoins (255). Cependant, en raison de limites méthodologiques, en particulier l'absence de prise en compte de l'exposition à d'autres pesticides et l'impossibilité d'exclure un effet lié au hasard, le groupe de travail ne retient pas l'existence de preuves en faveur d'une association entre l'exposition professionnelle au glyphosate et le risque de myélome multiple (255). L'expertise

collective de l'INSERM, « Pesticides et Santé », publiée en 2021, conclut quant à elle, à un lien de présomption faible entre l'exposition professionnelle au glyphosate et le risque de myélome multiple, sur la base d'une association positive mise en évidence dans une méta-analyse de cas-témoins (251).

b. Données de la revue de la littérature

1) Exposition professionnelle aux pesticides

Cinq études incluses dans le présent travail, trois études de cohorte, une étude cas-témoins et une revue de la littérature, exposent des résultats relatifs au risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle aux pesticides et rapportent une augmentation statistiquement significative de ce dernier.

La première étude de cohorte, rétrospective et publiée par *Lope et al.* en 2008, étudie la relation entre l'exposition professionnelle à divers produits chimiques, dont les pesticides, et le risque de myélome multiple chez 2 992 166 travailleurs suédois entre 1971 et 1989 (246). L'évaluation des expositions est réalisée à partir de matrices emploi-exposition qualitatives (246). Une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple est mise en évidence chez les hommes possiblement exposés aux pesticides/herbicides de manière occasionnelle mais intense (RR = 1,20 (IC à 95% : 1,07-1,34), n = 350) (246). La seconde étude de cohorte, rétrospective et publiée par *Frost et al.* en 2011, étudie l'incidence et la mortalité par myélome multiple chez 62 960 utilisateurs britanniques de pesticides agricoles, titulaires d'un certificat de compétence, entre 1987 et 2005 (256). Elle met en évidence une augmentation statistiquement significative du taux d'incidence du myélome multiple (SIR =

1,49 (IC à 95% : 1,05-2,13), $n = 31$, $p < 0,05$) et une augmentation non statistiquement significative du taux de mortalité par myélome multiple (SMR = 1,28 (IC à 95% : 0,77–2,12), $n = 15$) chez les hommes de la cohorte, comparativement à la population générale de Grande-Bretagne (256). Les analyses chez les femmes sont basées sur de très petits nombres de cas et les intervalles de confiance sont très larges (256). Par ailleurs, cette étude ne comporte aucune évaluation de l'exposition aux pesticides (256). La troisième étude de cohorte, prospective et publiée par *Tual et al.* en 2019, évalue l'association entre l'exposition aux pesticides et le risque de myélome multiple entre 2005 et 2013 chez 155 192 sujets affiliés à la Mutualité Sociale Agricole (MSA) en France (cohorte AGRICAN) (257). Elle révèle plusieurs augmentations statistiquement significatives du risque de myélome multiple, notamment lors de l'utilisation de pesticides sur les cultures de maïs (HR = 1,47 (IC à 95% : 1,04-2,08), $n = 44$, $p \leq 0,05$), lors de l'utilisation de pesticides sur tout type de culture pendant 20 à 40 ans (HR = 1,56 (IC à 95% : 1,05-2,32), $n = 35$) et lors de l'utilisation d'insecticides sur les animaux quel que soit le type d'élevage (HR = 1,48 (IC à 95% : 1,11-1,98), $n = 83$, $p \leq 0,05$) (257).

Dans l'étude cas-témoins française, publiée par *Orsi et al.* en 2009, le risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle aux pesticides est augmenté de manière statistiquement significative (OR = 3,5 (IC à 95% : 1,6-7,7), $n = 15$ cas et 37 témoins) (245). En outre, l'utilisation professionnelle des différentes classes de pesticides (insecticides, fongicides et herbicides) augmente également le risque de myélome multiple de manière statistiquement significative (245).

D'autre part, la revue de la littérature examinée dans le présent travail (*Sergentanis et al.* en 2015) inclut une méta-analyse, publiée par *Perrotta et al.* en 2008, qui rapporte une

augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple chez les utilisateurs professionnels de pesticides (OR = 1,47 (IC à 95% : 1,11-1,94)) (258).

2) Exposition professionnelle au glyphosate

Trois études incluses dans le présent travail rapportent des résultats relatifs au risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au glyphosate.

L'étude de cohorte publiée par *Sorahan* en 2015, portée sur 57 311 applicateurs privés et commerciaux de pesticides aux Etats-Unis (cohorte de l'*Agricultural Health Study*) met en évidence une augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple en lien avec l'utilisation de glyphosate (259). Le risque relatif ajusté à l'âge, au sexe et à quatorze autres variables (tabagisme, consommation d'alcool, antécédents familiaux de cancer au 1^{er} degré, niveau d'éducation et utilisation de dix autres pesticides) est estimé à 2,79 (IC à 95% : 0,78-9,96), n = 19) dans la sous-cohorte comprenant le moins de données manquantes (259). L'étude cas-témoins française, publiée par *Orsi et al.* en 2009, qui étudie la relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de myélome multiple, met également en évidence une augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple en lien avec l'exposition professionnelle au glyphosate (OR = 2,4 (IC à 95% : 0,8-7,3 ; n = 5 cas et 18 témoins). Ces deux études présentent néanmoins plusieurs limites méthodologiques, notamment une puissance statistique limitée, une évaluation de l'exposition au glyphosate basée sur des données recueillies par questionnaire, source de biais de classement, et, pour l'étude publiée par *Orsi et al.* en 2009, l'absence de prise en compte de facteurs de confusion potentiels. La dernière étude est une méta-analyse, publiée par *Donato et al.* en 2020, qui ne rapporte qu'une très légère augmentation non statistiquement

significative du risque de myélome multiple en lien avec l'exposition professionnelle au glyphosate (mRR = 1,04 (IC à 95% : 0,67-1,41)). Cette étude ne porte cependant que sur 3 études, regroupant 290 cas de myélome multiple (245).

c. Synthèse

Les données de la revue de la littérature du présent travail font état d'une augmentation du risque de myélome multiple en lien avec l'exposition aux pesticides. Ce constat est cohérent avec les données de la littérature grise, et notamment en ce qui concerne la reconnaissance d'un lien de présomption forte par l'INSERM entre le risque de myélome multiple et l'exposition professionnelle aux pesticides chez les agriculteurs et les applicateurs de pesticides, avec des liens également établis pour certaines substances actives. Par ailleurs, le CIRC prévoit une évaluation de la cancérogénicité des pesticides avec un niveau de priorité élevé dans le cadre de son programme des Monographies de 2025 à 2029. Cela permettra probablement d'étayer les connaissances sur le sujet, voire de fournir de nouveaux éléments de réponse.

Concernant l'exposition professionnelle au glyphosate, deux études incluses dans la revue de la littérature mettent en évidence une augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple et une étude rapporte une très légère augmentation non significative de ce risque. L'évaluation du CIRC en 2017 ne retient pas de preuve quant à son imputabilité dans la survenue de myélome multiple. En revanche, l'expertise collective de l'INSERM, plus récente car publiée en 2021, retient un lien de présomption faible entre l'exposition professionnelle au glyphosate et le risque de myélome multiple. Ainsi, le glyphosate est suspecté d'être un facteur de risque de myélome multiple.

3. Exposition professionnelle aux animaux d'élevage : données de la revue de la littérature

Trois études incluses dans le présent travail exposent des résultats relatifs au risque de myélome multiple associé à l'exposition professionnelle aux animaux d'élevage.

Une première étude cas-témoins, publiée par *Fristtschi et al.* en 2002, porte sur 324 cas de myélome multiple et 4688 témoins issus de la population générale au Canada et ne met pas en évidence d'association entre la survenue d'un myélome multiple et l'exposition aux animaux chez les sujet travaillant dans des exploitations agricoles mixtes ou des fermes (OR = 1,0 (IC à 95% : 0,6-1,6) (260)). Une seconde étude cas-témoins, publiée par *Pahwa et al.* en 2003, porte sur 347 cas de myélome multiple et 1506 témoins issus de la population générale au Canada, tous de sexe masculin et ayant travaillé dans une ferme au cours de leur vie (261). Elle rapporte une augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple chez les sujets exposés à un élevage d'au moins 11 lapins (OR = 1,32 (IC à 95% : 0,35-5,06)) ainsi que chez les sujets exposés pendant au moins un an à un élevage de poulet (OR = 1,36 (IC à 95% : 0,72-2,59)) (261). La troisième étude est une revue de la littérature de méta-analyses, publiée par *Sergentanis et al.* en 2015, qui expose les résultats d'une méta-analyse publiée par *Perrotta et al.* en 2008 (168). Cette dernière rapporte une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple en lien avec l'exposition aux moutons (OR = 1,71 (IC à 95% : 1,25-2,33)), aux bovins laitiers (OR : 1,59 (IC à 95% : 1,26-2,01)) et aux chevaux (1,72 (IC à 95% : 1,26-2,37)) (168).

Aucune donnée relative à ce sujet n'est disponible dans la littérature grise. Les résultats de ces différentes études sont hétérogènes et ne permettent pas de conclure quant à

l'imputabilité de l'exposition professionnelle aux animaux d'élevage et le risque de myélome multiple. Par ailleurs, les études concernées présentent plusieurs limites méthodologiques, avec notamment, pour les études cas-témoins, des informations recueillies sur questionnaires sujettes à un biais de mémorisation et l'absence de prise en compte des conditions d'exposition aux animaux et de potentiels facteurs de confusion. Des études supplémentaires sur ce sujet afin d'en étayer les connaissances sont nécessaires.

4. Synthèse

En regard des données combinées de la littérature grise et de la revue de la littérature du présent travail, il est possible de conclure que le métier d'agriculteur est fortement suspecté d'être un facteur de risque professionnel de myélome multiple.

Les agriculteurs étant soumis à de nombreuses expositions professionnelles, l'identification des origines du risque accru de myélome multiple constaté dans les études passe notamment par l'analyse de la relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la survenue de ce dernier. A propos de cette relation, un lien de présomption fort est reconnu par l'INSERM et les données de la revue de la littérature étayent cette conclusion. L'expertise collective de l'INSERM reconnaît également l'existence d'un lien de présomption entre le risque de myélome multiple et l'exposition à certaines substances actives de pesticides, telles que la perméthrine et, à moindre mesure, le carbaryl, le captane, le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et le glyphosate. Par ailleurs, dans le cadre du programme des Monographies du CIRC de 2025 à 2029, une nouvelle évaluation de la cancérogénicité des pesticides est attendue. En outre, le Tableau 59 du Régime Agricole des Maladies Professionnelles, créé en 2015 et mis à jour en 2019, donne lieu à une

reconnaissance du myélome multiple chez les travailleurs agricoles exposés professionnellement aux pesticides en France (262).

Concernant l'exposition professionnelle au glyphosate, l'analyse du CIRC publiée en 2017 ne retient pas de preuve quant à son imputabilité dans la survenue de myélome multiple alors que l'INSERM, dans son expertise collective plus récente, publiée en 2021, conclut à un lien de présomption faible. En ce qui concerne les données de la revue de la littérature, deux études mettent en évidence une augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple en lien avec l'exposition professionnelle au glyphosate et une étude rapporte une très légère augmentation non significative. En regard de l'ensemble de ces données, il est possible de conclure que le glyphosate est suspecté d'être un facteur de risque de myélome multiple. Des études complémentaires sur le sujet sont nécessaires.

Concernant l'exposition professionnelle aux animaux d'élevage, aucune donnée de la littérature grise n'est disponible sur ce sujet et les données de la revue de la littérature sont hétérogènes et ne permettent pas de conclure. Des études supplémentaires avec une évaluation précise des conditions d'expositions sont nécessaires.

M. Le myélome multiple et le pentachlorophénol (PCP)

1. Données de la littérature grise

Le pentachlorophénol (C_6OCl_5Na) se présente sous forme de poudre ou de cristaux blancs et est principalement utilisé comme agent de préservation du bois à partir des années 1930, mais également comme herbicide, algicide, germicide, fongicide, molluscicide et il est retrouvé dans les peintures, les adhésifs, la toile, le cuir, l'isolation et les murs en briques (263–266). En 1992, sa production en Europe est arrêtée et en 1994, sa commercialisation et son utilisation sont interdites dans l'Union Européenne sauf pour le traitement du bois, pour l'imprégnation des fibres et des textiles lourds non destinés à l'habillement ou à l'ameublement, pour son utilisation en tant qu'ingrédient de synthèse chimique et, sous couvert d'autorisations individuelles, pour le traitement *in situ* des bâtiments d'intérêt culturel ou historique (264,266). Depuis 2009, sa mise sur le marché et son utilisation en tant que substance ou au sein de mélanges en concentration supérieure ou égale à 0,1 % en poids sont interdites dans l'Union Européenne (264). Néanmoins, d'après le volume 117 des monographies du CIRC, le pentachlorophénol est toujours produit et son utilisation dans la préservation du bois persiste en Amérique du Nord mais est limitée aux zones industrielles (exemple : poteaux électriques, traverses de chemin de fer, etc.) (266). Il est également classé comme polluant organique persistant (POP) selon la convention de Stockholm (265).

Chez l'Homme, il est absorbé par toutes les voies d'exposition, il passe rapidement dans le sang, est partiellement métabolisé au niveau hépatique et est excrété par voies urinaire et digestive (267). Les circonstances d'exposition professionnelles surviennent lors de la fabrication de pentachlorophénol et des formulations qui en contiennent, lors du mélange ou

de la pulvérisation de formulations en contenant, lors de la manipulation des produits en bois traités ou du contact avec ceux-ci et chez les travailleurs employés dans l'incinération des déchets, lors du traitement de matériaux tels que les textiles, les cuirs ou les peaux (266).

Le volume 117 des monographies du CIRC publié en 2019, classe le PCP comme cancérigène avéré pour l'Homme (Groupe 1) sur la base de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire et de preuves suffisantes chez l'Homme pour le LNH (138,265,266). Concernant le myélome multiple, le groupe de travail décrit trois études (266). La première est une étude cas-témoins, publiée par *Pearce et al.* en 1986, qui rapporte un risque accru non significatif de myélome multiple (RR = 1,6 (0,9-2,7)) (266). La seconde est une étude de cohorte, publiée par *Demers et al.* en 2006, qui met également en évidence une augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple pour une durée d'exposition au PCP comprise entre deux et cinq ans (RR_{1-2 ans d'exposition} = 2,09 (IC à 95% : 0,57-7,61) ; RR_{2-5 ans d'exposition} = 1,30 (IC à 95% : 0,34-4,98)), néanmoins les intervalles de confiance sont larges (266). Le groupe de travail du CIRC souligne la présence d'une tendance positive et significative de la mortalité ($p = 0,03$) et de l'incidence ($p = 0,02$) du myélome multiple avec l'augmentation de l'exposition cutanée cumulée au PCP (266). Concernant l'incidence, cette tendance positive se maintient pour des périodes de décalage de 10 ans et de 20 ans (266). La troisième étude, une étude de cohorte publiée par *Ruber and Yiin* en 2011, rapporte elle aussi une augmentation non statistiquement significative du risque de myélome multiple avec un risque relatif évalué à 1,84 (IC à 95% : 0,68-4) (266). Ainsi, le groupe de travail du CIRC, ayant fait état de preuves suffisantes de cancérigénicité du PCP pour le LNH dans ce volume 117, et précisant, qu'au moment de l'expertise, le myélome multiple était classé parmi les LNH,

conclut également à l'existence de preuves suffisantes de cancérogénicité du PCP pour le myélome multiple (138,265).

Par ailleurs, dans la classification européenne du règlement CLP, le PCP est défini comme une substance C2, c'est-à-dire qu'il est suspecté d'être cancérogène pour l'Homme (157,158).

2. Données de la revue de la littérature

Une seule étude traitant du risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au pentachlorophénol, et déjà décrite dans le volume 117 des monographies du CIRC, est incluse dans le présent travail. Il s'agit de l'étude de cohorte rétrospective, publiée par *Demers et al.* en 2006, qui analyse la mortalité par myélome multiple chez 27 464 hommes exposés aux chlorophénols (pentachlorophénol et tétrachlorophénol) employés de 14 scieries de Colombie-Britannique au Canada, entre 1950 et 1995, ainsi que l'incidence du myélome multiple chez 25 686 d'entre eux entre 1969 et 1995 (268). L'évaluation de l'exposition par voie cutanée est basée sur des données issues de dossiers du personnel, de dossiers historiques de chaque usine et d'entretiens auprès d'employés considérés expérimentés (268). L'étude ne rapporte pas d'augmentation des taux de mortalité ou d'incidence du myélome multiple en lien avec l'exposition aux chlorophénols dans la cohorte ou la sous-cohorte pas rapport à la population générale (268). En revanche, en sus des résultats déjà présentés par le groupe de travail du CIRC, elle met en évidence une augmentation statistiquement significative de la mortalité par myélome multiple (RR = 4,80 (IC à 95% : 1,39-16,54), n = 10, p = 0,03) et de l'incidence du myélome multiple (RR = 4,18 (IC à 95% : 1,36-12,9), n = 11, p = 0,02) chez les travailleurs exposés au moins 5 ans au pentachlorophénol par rapport à ceux exposés moins de 1 an (268). Toutefois, cette étude présente plusieurs biais méthodologiques pouvant en

limiter l'interprétation avec notamment un possible biais de classement de l'exposition, la présence d'une co-exposition au pentachlorophénol et au tétrachlorophénol, l'absence de prise en compte de facteurs de confusion potentiels et des analyses de faible puissance statistique, basées sur un petit nombre de cas dont les résultats présentent des intervalles de confiance larges.

3. Synthèse

Ainsi, les données combinées de la littérature grise et de la revue de la littérature, rapportent que le pentachlorophénol est classé parmi les substances CMR2 et parmi les agents cancérigènes avérés pour l'Homme (Groupe 1 du CIRC) avec des preuves suffisantes pour le LNH (157,158,265,266). Le CIRC reconnaît des preuves suffisantes chez l'Homme pour le myélome multiple car ce dernier était classé parmi les LNH lors de l'expertise publiée en 2019 (138,265,266). En réalité, l'ensemble des données précédemment exposées ne permettent pas de conclure avec certitude à l'imputabilité du PCP dans la survenue du myélome multiple. Avec des risques accrus non significatifs de myélome multiple et une augmentation significative issue d'une étude présentant plusieurs limites méthodologiques, dont une faible puissance statistique, ces études ne font que suggérer que l'exposition professionnelle à ce dernier pourrait être responsable d'un risque accru de myélome multiple. Bien que sa mise sur le marché et son utilisation soient réglementées de manière stricte, des études complémentaires seraient intéressantes, d'autant plus qu'il s'agit d'un polluant organique persistant (265).

N. Autres expositions professionnelles et risque de myélome multiple

1. Oxyde d'éthylène : données de la littérature grise

L'oxyde d'éthylène (C_2H_4O) se présente, à température ambiante, sous la forme d'un gaz incolore d'odeur étherée caractéristique (269,270). Produit depuis 1914 et commercialisé à partir du début des années 1990, il est principalement utilisé comme matière première dans la synthèse de nombreux dérivés chimiques (éthylène glycol et polymères dérivés, éthers de glycols, tensio-actifs, éthanolamines, acrylonitrile) impliqués dans la fabrication de multiples produits de consommation des pays industrialisés (polyuréthanes, polyesters, assouplissants, solvants, laques, cosmétiques, pommades, savons, préparations pharmaceutiques, lubrifiants, liquides de frein, détergents, etc.) (185,269,270). Il est aussi utilisé comme agent de stérilisation, notamment de matériel médico-chirurgical, de médicaments, de matériaux d'emballages, d'aliments, de livres et d'objets de musée et comme pesticide (185,269,270).

La principale voie d'exposition est la voie pulmonaire, mais l'oxyde d'éthylène peut être absorbé par voies digestive et cutanée (185,271). En outre, depuis 2020, la valeur limite d'exposition professionnelle contraignante sur 8h de l'oxyde d'éthylène dans l'air sur les lieux de travail en France est fixée à 1 ppm ou à 1,8 mg/m³ (272).

Depuis 1994, l'oxyde d'éthylène est reconnu comme cancérogène avéré pour l'Homme (Groupe 1) et le volume 97 des monographies du CIRC, publié en 2008, confirme cette classification sur la base de preuves suffisantes chez les animaux de laboratoire et de preuves limitées chez l'Homme pour le cancer du sein, la leucémie lymphoïde chronique, le LNH et le myélome multiple (185,269).

Ainsi, bien qu'aucune étude relative au risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène n'ait été incluse dans la revue de la littérature du présent travail, l'oxyde d'éthylène constitue un facteur de risque professionnel potentiel de myélome multiple. Par ailleurs, le CIRC prévoit une réévaluation de sa cancérogénicité avec une priorité élevée dans son programme des Monographies du CIRC pour la période 2025-2029 (181).

2. Gaz d'échappement

Les émissions provenant des moteurs essence ou diesel sont complexes et leur composition chimique est variable. Dans le volume 105 des monographies du CIRC publié en 2014, classe les gaz d'échappement des moteurs diesel comme cancérogènes avérés pour l'Homme (Groupe 1) et les gaz d'échappement de moteurs essence comme cancérogènes possibles pour l'Homme (Groupe 2B). Concernant le risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle aux gaz d'échappement des moteurs diesel et/ou essence, le groupe de travail ne retient pas l'existence d'un effet.

Deux études incluses dans le présent travail mettent en évidence des résultats statistiquement augmentés de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle aux gaz d'échappement. La première étude est une méta-analyse publiée par *Sonoda et al.* en 2001 qui, portée sur le risque de myélome multiple lié à l'exposition professionnelle au benzène, met en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple pour l'exposition aux gaz d'échappements (OR = 1,34 (IC à 95% : 1,14-1,57), n = 6 études) (163). Les auteurs ne précisent pas si ces gaz sont issus de moteurs diesel et/ou essence (163). La seconde étude est une étude de cohorte publiée par *Lee et al.* en 2003, qui

porte sur 365 424 ouvriers du bâtiment suédois de sexe masculin et qui étudie les relations entre les expositions professionnelles du secteur de la construction et l'incidence du myélome multiple de 1971 à 1999 (273). L'évaluation des diverses expositions professionnelles est effectuée à partir d'une matrice emploi-exposition semi-quantitative (273). L'étude met en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple chez les travailleurs exposés aux gaz d'échappement des moteurs diesels (RR = 1,3 (IC à 95% : 1,00-1,77), n = 79) par rapport aux travailleurs de la cohorte qui ne le sont pas (273).

D'autre part, une étude cas-témoins, publiée par *Pahwa et al.* en 2003, met en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de myélome multiple chez les chauffeurs professionnels (OR = 1,99 (IC à 95% : 1,06-3,74).

En regard de l'ensemble de ces données, les gaz d'échappements, dont la composition est complexe et variable, pourraient constituer un facteur de risque professionnel de myélome multiple. Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires pour étayer cette hypothèse.

3. Autres professions

Les études incluses dans le présent travail rapportent également, de manière ponctuelle et isolée, des risques accrus et significatifs de myélome multiple dans différentes professions telles que les professions de service (242,274), incluant les travailleurs des services de la restauration (274), les boulangers et les pâtisseries (246) les charpentiers (244), les opérateurs ou conducteurs de machines (244,246,274) et les travailleurs des services de santé (214,246) et des services éducatifs (214).

Ces résultats peuvent orienter d'éventuelles futures études relatives au risque de myélome multiple en milieu professionnel. En particulier, l'étude concernant les boulangers et les pâtisseries, publiée par *Lope et al* en 2008, met également en évidence un risque de myélome multiple augmenté chez les sujets exposés à des agents sensibilisants de haut poids moléculaire incluant les poussières de farine (246).

O. Les points forts et les limites du présent travail

L'analyse combinée des données issues de la revue de la littérature scientifique et de la littérature grise a ainsi permis d'identifier plusieurs facteurs de risque professionnels potentiels ou suspectés de myélome multiple, susceptibles d'avoir contribué à l'augmentation de son incidence actuellement constatée. Cependant, aucun facteur de risque avéré n'a pu être démontré. En effet, la comparaison des études incluses et l'analyse combinée des données se sont révélées complexes en raison de plusieurs limites méthodologiques. En premier lieu, le faible taux d'incidence du myélome multiple, comparativement à d'autres pathologies, a réduit la puissance statistique dans la plupart des études incluses. Les autres limites concernaient principalement les méthodes d'évaluation des expositions, parfois absentes ou effectuées de manière qualitative, en raison de l'absence partielle ou totale de données quantitatives, ainsi que l'absence de maîtrise, voire de prise en compte, des facteurs de confusion potentiels professionnels et extraprofessionnels. Enfin et surtout, l'évolution au cours du temps de la classification du myélome multiple parmi les hémopathies malignes a été, et reste encore à ce jour, source de confusion dans l'interprétation de certains résultats.

Par ailleurs, l'analyse effectuée dans ce travail n'offre qu'une vue d'ensemble des expositions professionnelles suspectées ou potentiellement impliquées dans le développement du myélome multiple. Des recherches bibliographiques ciblées sur chaque exposition professionnelle identifiée dans le présent travail pourraient permettre de préciser leur implication dans la genèse du myélome multiple. En outre, une recherche bibliographique de plus grande ampleur permettrait peut-être de suspecter d'autres expositions professionnelles, notamment parmi celles liées à des agents biologiques. D'autre part, bien que certaines expositions professionnelles, identifiées à risque dans cette analyse soient

actuellement réglementées voire interdites, d'autres persistent. Ainsi, afin d'approfondir les connaissances sur ce sujet dans le but ultime de mettre en place des mesures de prévention adaptées sur les lieux de travail, des études supplémentaires plus rigoureuses sur le plan méthodologique s'avèrent nécessaires.

VIII. Conclusion

Le myélome multiple est une hémopathie lymphoïde qui résulte de la prolifération anormale et multifocale au sein de la moelle osseuse hématopoïétique d'un clone de plasmocytes sécrétant en excès, dans 98% des cas, une immunoglobuline monoclonale ou une chaîne légère libre d'immunoglobuline monotypique, détectable dans le sang et/ou dans les urines. Sa physiopathologie est complexe avec une instabilité chromosomique perpétuelle des plasmocytes tumoraux à l'origine de l'accumulation de multiples anomalies génétiques au cours du temps, associée à une modification de leur microenvironnement. Le myélome multiple est systématiquement précédé d'un état pré-cancéreux asymptomatique correspondant soit à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée soit à un myélome multiple asymptomatique, encore qualifié d'indolent ou de latent. Son diagnostic repose sur l'association de critères définis par l'IMWG mis à jour en 2014.

Malgré les avancées thérapeutiques, l'évolution du myélome multiple est rythmée par des périodes de rémission entrecoupées de rechutes et il demeure incurable.

Le myélome multiple représente 1% des nouveaux cas de cancer et constitue la 3^{ème} hémopathie maligne la plus fréquente en matière de nouveaux cas après les LNH et les leucémies. En France, 5 425 nouveaux cas sont recensés en 2022 et son incidence est en constante augmentation depuis 1995 dans les deux sexes.

D'origine plurifactorielle, toutes les causes de myélome multiple n'ont pas encore été élucidées. En dehors de l'âge avancé et du sexe masculin, d'autres facteurs semblent jouer un rôle dans sa genèse. Sur le plan extraprofessionnel, il s'agit notamment de l'ascendance africaine ou afro-américaine, des antécédents familiaux au premier degré de myélome multiple, d'hémopathie lymphoïde maligne ou de GMSI et de l'augmentation de l'IMC, comme

le surpoids et l'obésité. La stimulation immunitaire chronique et les troubles auto-immuns constituent des facteurs de risque également présumés de myélome multiple.

L'objectif du présent travail était d'identifier les facteurs de risque professionnels de myélome multiple pouvant expliquer partiellement cette augmentation constante de son incidence. Une synthèse de la littérature a été effectuée à partir d'une revue, incluant l'analyse de 42 publications issues de la base de données PubMed, combinées à des données de la littérature grise (INRS, CIRC, ANSES, INSERM).

Le taux d'incidence du myélome multiple étant faible, comparativement à d'autres pathologies, il est souvent source de puissance statistique limitée dans les études. Par ailleurs, la plupart des études incluses dans ce travail présentaient des limites méthodologiques et l'analyse comparative a également été compliquée par les différences de classifications des hémopathies malignes, tant entre les pays qu'en raison de leur évolution au fil du temps.

Néanmoins, cette synthèse de la littérature a permis d'identifier plusieurs facteurs de risque professionnels potentiels ou suspectés de myélome multiple.

Les rayonnements ionisants X et gamma constituent des facteurs de risque potentiels de myélome multiple. L'exposition à des radionucléides internes pourraient impacter l'incidence du myélome multiple, mais des études avec une évaluation précise des expositions et une maîtrise des potentiels facteurs de confusion sont nécessaires.

Parmi les solvants et les produits chimiques explorés, en dehors des pesticides, le benzène, le styrène, le 1,1,1-trichloroéthane et l'oxyde d'éthylène constituent des facteurs de risque possibles de myélome. Concernant le 1,3-butadiène, parce qu'il fait partie des facteurs de risque de lymphomes malins non hodgkiniens, il est aussi considéré comme un facteur de risque avéré de cancers hématopoïétiques en général. Toutefois, du fait du faible nombre de cas dans les études, la preuve de son implication directe dans la genèse du myélome multiple

n'a pas pu être démontrée. Pour le toluène, le trichloroéthylène, le dichlorométhane, le 2-mercaptobenzothiazole et les polychlorobiphényles, le niveau de preuve est insuffisant en l'état actuel des connaissances, mais ces agents chimiques, très utilisés, pourraient être en cause dans l'augmentation de l'incidence du myélome multiple. A propos du xylène, les données de la littérature assez anciennes le qualifiant de non hématotoxique sont discordantes avec les données plus récentes. Il pourrait finalement constituer un facteur de risque professionnel de myélome multiple et une réévaluation de sa cancérogénicité est programmée par le CIRC entre 2025 et 2029. Le perchloroéthylène, pour lequel il n'est actuellement pas non plus possible de conclure, doit également être réévalué dans le cadre du programme des Monographies du CIRC de 2025-2029.

Parmi les professions, le métier d'agriculteur est fortement suspecté d'être un facteur de risque de myélome multiple, tout comme l'utilisation professionnelle de pesticides. Parmi les pesticides, le pentachlorophénol, qui constitue un facteur de risque avéré de LNH, reste uniquement suspecté en ce qui concerne le myélome. La perméthrine et, à moindre mesure, le carbaryl, le captane, le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et le glyphosate sont également suspectés d'être des facteurs de risque de myélome multiple. Concernant l'exposition professionnelle aux animaux d'élevage, les résultats sont hétérogènes et nécessitent des études supplémentaires.

Par ailleurs, une augmentation du nombre de cas de myélome multiple a été observée chez les sujets exposés professionnellement aux gaz d'échappement ainsi que, de manière sporadique chez les professions de service, les travailleurs dans la restauration, les boulangers et les pâtisseries, les charpentiers, les opérateurs et conducteurs de machines, les travailleurs du secteur de la santé et des services éducatifs.

En synthèse, les connaissances actuelles ont permis d'identifier plusieurs facteurs de risque potentiels ou suspectés. Des études complémentaires plus rigoureuses sur le plan méthodologique et approfondies sont nécessaires pour confirmer ces associations. En matière de prévention, certaines expositions étudiées sont déjà réglementées voire interdites d'utilisation. Toutefois, étant donné le délai de latence d'apparition du myélome multiple et les difficultés à mettre en évidence la cancérogénicité d'une substance en épidémiologie humaine, certains produits peuvent encore aujourd'hui participer à l'augmentation de l'incidence du myélome multiple, aussi bien sur le plan professionnel qu'environnemental d'où la nécessité de rester vigilant et de préconiser des mesures de prévention et de protection suffisantes notamment en milieu de travail.

VU

Strasbourg, le... 27 mars 2025

Le président du jury de thèse

Professeur Maria GONZALEZ



VU et approuvé

Strasbourg, le... 02 AVR. 2025

Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



BIBLIOGRAPHIE

1. Marroun I, Sené T, Quevauvilliers J. Dictionnaire médical de poche. 3e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294747212500176>
2. Schavgoulidze A. Physiopathologie du myélome multiple. *Hématologie*. 1 févr 2024;35(1):1-6.
3. Reimbold P. Item 320 Myélome multiple des os. In: Copath, éditeur. Anatomie et cytologie pathologiques [Internet]. 2023. p. 337-40. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294778308500410>
4. AssHIB. Myélome multiple. In: AssHIB, éditeur. *Hématologie* [Internet]. 2022. p. 85-7. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294778094000205>
5. Chalopin T. Diagnostic et prise en charge du myélome multiple. *Hématologie*. 1 févr 2024;35(1):1-15.
6. Société française d'Hématologie. Item 320 – Myélome multiple. In: Société française d'Hématologie, éditeur. *Hématologie* [Internet]. 2021. p. 137-48. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294771552000096>
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. sept 2024;99(9):1802-24.
8. Guedes A, Becker RG, Teixeira LEM. Multiple Myeloma (Part 1) – Update on Epidemiology, Diagnostic Criteria, Systemic Treatment and Prognosis. *Rev Bras Ortop*. 29 juin 2023;58(3):361-7.
9. Collège français des enseignants en rhumatologie. Item 320 Myélome multiple des os. In: Collège français des enseignants en rhumatologie, éditeur. *Rhumatologie* [Internet]. 2020. p. 403-17. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294769757000281>
10. Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 169 p. Disponible à partir des URL : <http://www.santepubliquefrance.fr/>; <https://geodes.santepubliquefrance.fr> ; <http://lesdonnees.e-cancer.fr/> ; <https://www.e-cancer.fr/>
11. Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, Dantony E, Grosclaude P, Molinié F, et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. *Bull Épidémiol Hebd*. 2023;(12-13):188-204. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/12-13/2023_12-13_1.html
12. International Myeloma Foundation [Internet]. 2021 [cité 22 déc 2024]. What Is Multiple Myeloma? Disponible sur: <https://www.myeloma.org/what-is-multiple-myeloma>
13. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
14. Société française d'Hématologie. Introduction à l'hématologie. In: Société française d'Hématologie, éditeur. *Hématologie* [Internet]. 2021. p. 3-30. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294771552000011>

15. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Les propriétés du sang. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. *Physiologie humaine et physiopathologie* [Internet]. 2019. p. 375-407. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000254>
16. AssHIB. Physiologie des lignées myéloïdes : hématopoïèse. In: AssHIB, éditeur. *Hématologie* [Internet]. 2022. p. 5-7. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294778094000011>
17. Tachdjian G. Tissu sanguin. In: Tachdjian G, éditeur. *Embryologie et histologie humaines* [Internet]. 2016. p. 295-306. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294737794000111>
18. Delhommeau F Pharm D, PhD, Professeur des Universités, praticien hospitalier, Najman A MD, Professeur émérite des Universités. Hématopoïèse normale et sa régulation. *Hématologie*. 1 févr 2016;27(1):1-16.
19. Syrykh C, Laurent C. Histologie médullaire et ganglionnaire normale. *Hématologie*. 1 août 2024;35(3):1-9.
20. Visentin J, Carcelain G, Rosenzweig M. La structure et l'organisation générale du système immunitaire. In: Collège des Enseignants d'Immunologie, éditeur. *Immunologie fondamentale et immunopathologie* [Internet]. 2023. p. 7-15. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294779947000028>
21. Abbas AK MBBS, Lichtman AH MD, PhD, Pillai S MBBS, PhD. Introduction au système immunitaire : Nomenclature, propriétés générales et composants. In: Abbas AK MBBS, Lichtman AH MD, PhD, Pillai S MBBS, PhD, éditeurs. *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique* [Internet]. 2020. p. 1-19. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294771019000016>
22. Tachdjian G. Système immunitaire et organes lymphoïdes. In: Tachdjian G, éditeur. *Embryologie et histologie humaines* [Internet]. 2016. p. 307-30. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294737794000123>
23. Fritsch H, Kühnel W, Leonhardt H, Bourjat P. Atlas de poche d'anatomie. 4e éd. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2007.
24. Larousse É. Coupe d'un os – Média LAROUSSE [Internet]. [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Coupe_dun_os/1001990
25. Inserm [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Cellules souches pluripotentes induites (IPS) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/cellules-souches-pluripotentes-induites-ips/>
26. Amna Chabaane. Étapes précoces de la lymphopoïèse humaine. *Hématologie*. Université Paris sciences et lettres, 2020. Français. ffnNT : 2020UPSLP027ff. fftel-03176140f
27. Le Roux G. Mécanismes d'action toxique au niveau hématologique. In: Le Roux G, éditeur. *Toxicologie* [Internet]. 2023. p. 8-10. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B978229477977000002X>
28. AssHIB. Physiologie des lignées myéloïdes : la lignée érythroïde. In: AssHIB, éditeur. *Hématologie* [Internet]. 2022. p. 9-12. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294778094000023>

29. AssHIB. Physiologie des lignées myéloïdes : la lignée mégacaryocytaire. In: AssHIB, éditeur. Hématologie [Internet]. 2022. p. 17-8. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294778094000047>
30. AssHIB. Physiologie des lignées myéloïdes : les lignées granulocytaire et monocyttaire. In: AssHIB, éditeur. Hématologie [Internet]. 2022. p. 13-5. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294778094000035>
31. Carcelain G, Lelièvre JD, Candon S. Introduction générale au système immunitaire. In: Collège des Enseignants d'Immunologie, éditeur. Immunologie fondamentale et immunopathologie [Internet]. 2023. p. 3-5. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294779947000016>
32. Abbas AK MBBS, Lichtman AH MD, PhD, Pillai S MBBS, PhD. Immunité innée : Les premières défenses contre les infections. In: Abbas AK MBBS, Lichtman AH MD, PhD, Pillai S MBBS, PhD, éditeurs. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique [Internet]. 2020. p. 21-44. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294771019000028>
33. Chollet-Martin S, Beauvillain C, de Chaisemartin L. L'immunité innée et la réaction inflammatoire. In: Collège des Enseignants d'Immunologie, éditeur. Immunologie fondamentale et immunopathologie [Internet]. 2023. p. 31-8. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294779947000053>
34. Fournel S, Gros F, Liégeois S, Soulas-Sprauel P. Les structures moléculaires reconnues par le système immunitaire. In: Collège des Enseignants d'Immunologie, éditeur. Immunologie fondamentale et immunopathologie [Internet]. 2023. p. 17-22. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B978229477994700003X>
35. Flament H. L'immunité innée : récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires. In: Collège des Enseignants d'Immunologie, éditeur. Immunologie fondamentale et immunopathologie [Internet]. 2023. p. 23-30. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294779947000041>
36. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Défense contre l'infection : le système immunitaire. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie [Internet]. 2019. p. 408-28. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000266>
37. Labalette M, Carcelain G, Guffroy A. L'immunité adaptative : la mémoire immunitaire. In: Collège des Enseignants d'Immunologie, éditeur. Immunologie fondamentale et immunopathologie [Internet]. 2023. p. 131-7. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B978229477994700017X>
38. Gubler B, Bourdenet G, Batteux F, Renaudineau Y. Les lymphocytes B : diversité et ontogenèse. In: Collège des Enseignants d'Immunologie, éditeur. Immunologie fondamentale et immunopathologie [Internet]. 2023. p. 81-90. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294779947000119>
39. Sterlin D, Chevailler A, Batteux F, Garraud O, Renaudineau Y. Les immunoglobulines : structure et fonctions. In: Collège des Enseignants d'Immunologie, éditeur. Immunologie fondamentale et immunopathologie [Internet]. 2023. p. 123-30. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294779947000168>
40. Visentin J, Batteux F, Dubucquoi S, Renaudineau Y. Les lymphocytes B : différenciation et activation. In: Collège des Enseignants d'Immunologie, éditeur. Immunologie fondamentale et

immunopathologie [Internet]. 2023. p. 111-22. Disponible sur:

<https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294779947000156>

41. Abbas AK MBBS, Lichtman AH MD, PhD, Pillai S MBBS, PhD. Reconnaissance des antigènes dans le système immunitaire adaptatif : Structure des récepteurs d'antigène des lymphocytes et développement des répertoires immunitaires. In: Abbas AK MBBS, Lichtman AH MD, PhD, Pillai S MBBS, PhD, éditeurs. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique [Internet]. 2020. p. 65-84. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294771019000041>

42. Delfau-Larue MH, Amé-Thomas P, Arnulf B, Fermand JP, Molinier-Frenkel V, Vallat L. Les mécanismes physiopathologiques des anomalies de la prolifération lymphocytaire : Notion de clonalité/prolifération clonale. In: Collège des Enseignants d'Immunologie, éditeur. Immunologie fondamentale et immunopathologie [Internet]. 2023. p. 201-9. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294779947000247>

43. Bouvier A, Duchamp B, Robert M. Réponse immunitaire adaptative. In: Bouvier A, Duchamp B, Robert M, éditeurs. L'immunologie facile aux ECNi [Internet]. 2022. p. 31-50. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294775598000032>

44. Abbas AK MBBS, Lichtman AH MD, PhD, Pillai S MBBS, PhD. Réponses immunitaires humérales : Activation des lymphocytes B et production d'anticorps. In: Abbas AK MBBS, Lichtman AH MD, PhD, Pillai S MBBS, PhD, éditeurs. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique [Internet]. 2020. p. 121-39. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294771019000077>

45. Abbas AK MBBS, Lichtman AH MD, PhD, Pillai S MBBS, PhD. Mécanismes effecteurs de l'immunité humorale : Élimination des microbes et des toxines extracellulaires. In: Abbas AK MBBS, Lichtman AH MD, PhD, Pillai S MBBS, PhD, éditeurs. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique [Internet]. 2020. p. 141-57. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294771019000089>

46. Orphanet: Myélome multiple [Internet]. [cité 6 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/29073>

47. Reibold P. Item 320 Myélome multiple des os. In: Copath, éditeur. Anatomie et cytologie pathologiques [Internet]. 2023. p. 337-40. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294778308500410>

48. admin. Classification OMS des hémopathies lymphoïdes [Internet]. Lymphoma Care. [cité 15 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.lymphoma-care.fr/boite-a-outils/classification-oms-des-hemopathies-lymphoides/>

49. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1720-48.

50. Kyle RA, Steensma DP. History of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer*. 2011;183:3-23.

51. Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases. *Medico-Chir Trans*. 1844;27:435-498.8.

52. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 15 mars 2008;111(6):2962-72.

53. Kyle RA. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br J Haematol*. 2000;111(4):1035-44.

54. DicoLatin - Dictionnaire Latin-Français et outils pour les latinistes [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.dicolatin.com/>
55. Macintyre W. Case of Mollities and Fragilitas Ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. *Medico-Chir Trans.* 1850;33:211-32.
56. Clamp JR. Some aspects of the first recorded case of multiple myeloma. *Lancet Lond Engl.* 23 déc 1967;2(7530):1354-6.
57. Kyle RA. Multiple myeloma: how did it begin? *Mayo Clin Proc.* juill 1994;69(7):680-3.
58. Jones HB. III. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Philos Trans R Soc Lond.* janv 1997;138:55-62.
59. Keeling J, Herrera G. The Mesangium as a Target for Glomerulopathic Light and Heavy Chains: Pathogenic Considerations in Light and Heavy Chain-Mediated Glomerular Damage. *Contrib Nephrol.* 1 févr 2007;153:116-34.
60. Cadogan M. John Dalrymple [Internet]. *Life in the Fast Lane • LITFL.* 2018 [cité 23 juin 2024]. Disponible sur: <https://litfl.com/john-dalrymple/>
61. Dalrymple. On the microscopical character of mollities ossium. *Dublin Q J Med Sci.* 1 août 1846;2(1):85-95.
62. Glass J, Munker R. Multiple Myeloma and Related Paraproteinemias. In: Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R, éditeurs. *Modern Hematology: Biology and Clinical Management* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2007 [cité 16 juin 2024]. p. 271-94. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-149-9_16
63. Wright JH. A CASE OF MULTIPLE MYELOMA. *J Boston Soc Med Sci.* 10 avr 1900;4(8):195-204.5.
64. Korngold L, Lipari R. Multiple-myeloma proteins. III. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gamma-globulin and multiple-myeloma serum proteins. *Cancer.* 1956;9(2):262-72.
65. Bolli N, Martinelli G, Cerchione C. The molecular pathogenesis of multiple myeloma. *Hematol Rep.* 18 déc 2020;12(3):9054.
66. Charlot-Lambrecht I, Salmon JH, Gagneux-Lemoussu L, Brochot P, Eschard JP. Myélome multiple. *Appar Locomoteur.* 1 janv 2011;25(4):1-12.
67. Pawlyn C, Morgan GJ. Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma. *Nat Rev Cancer.* sept 2017;17(9):543-56.
68. Maura F, Rustad EH, Boyle EM, Morgan GJ. Reconstructing the evolutionary history of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol.* mars 2020;33(1):101145.
69. W T, T M, Z Y, J L, Y L, J B, et al. Obesity as a risk factor for multiple myeloma: insight on the role of adipokines. *Pathol Oncol Res POR* [Internet]. 8 oct 2023 [cité 11 oct 2024];29. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/37637774/>
70. International Myeloma Foundation [Internet]. [cité 22 déc 2024]. What Are MGUS, Smoldering Multiple Myeloma, and Active Myeloma? Disponible sur: <https://www.myeloma.org/what-are-mgus-smm-mm>
71. Touzeau C, Moreau P. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée : approche diagnostique et diagnostics différentiels. *AKOS Traité Médecine.* 1 juill 2019;22(3):1-5.

72. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci*. 20 janv 2021;9(1):3.
73. Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood*. 1 févr 2006;107(3):904-6.
74. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(1):45-59.
75. Landgren O, Weiss BM. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia*. oct 2009;23(10):1691-7.
76. Tentolouris A, Ntanasis-Stathopoulos I, Terpos E. Obesity and multiple myeloma: Emerging mechanisms and perspectives. *Semin Cancer Biol*. 1 juill 2023;92:45-60.
77. International Myeloma Foundation [Internet]. [cité 31 août 2024]. International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Disponible sur: <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma>
78. Melissa H. Haute Autorité de Santé. Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) kappa et lambda dans les gammopathies monoclonales. juill 2024;
79. AssHIB. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) ou MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance). In: AssHIB, éditeur. *Hématologie* [Internet]. 2022. p. 89-89. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9782294778094000217>
80. Greenberg AJ, Rajkumar SV, Vachon CM. Familial monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: epidemiology, risk factors, and biological characteristics. *Blood*. 7 juin 2012;119(23):5359-66.
81. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. nov 2014;15(12):e538-48.
82. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, González-Calle V, Kastritis E, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J*. 16 oct 2020;10(10):102.
83. International Myeloma Foundation [Internet]. [cité 4 janv 2025]. What are CRAB and pre-CRAB criteria in myeloma diagnosis, and how do they affect treatment decision-making? Disponible sur: <https://www.myeloma.org/videos/are-crab-pre-crab-criteria-myeloma-diagnosis-how-do-they-affect-treatment-decision-making>
84. International Myeloma Foundation [Internet]. [cité 4 janv 2025]. What is high-risk smoldering multiple myeloma? Disponible sur: <https://www.myeloma.org/videos/high-risk-smoldering-multiple-myeloma>
85. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. mars 2021;32(3):309-22.

86. Les stades du myélome [Internet]. [cité 18 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.myelome.fr/le-myelome/connaitre-le-myelome/les-stades-du-myelome.html>
87. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2022;40(29):3406-18.
88. mSMART [Internet]. [cité 19 janv 2025]. Treatment Guidelines. Disponible sur: <https://www.msmart.org/mm-treatment-guidelines>
89. Orphanet: Leucémie à plasmocytes [Internet]. [cité 20 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/454714>
90. Ellington TD, Henley SJ, Wilson RJ, Wu M, Richardson LC. Trends in solitary plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma, and plasma cell myeloma incidence and myeloma mortality by racial-ethnic group, United States 2003-2016. *Cancer Med*. janv 2021;10(1):386-95.
91. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p. Disponible à partir des URL : <http://www.santepubliquefrance.fr/> ; <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=home> ; <http://lesdonnees.e-cancer.fr/> ; <https://www.e-cancer.fr/>
92. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 25 août 2024]. Le myélome multiple est-il fréquent ? InfoCancer. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/maladie/avant-propos.html/>
93. Coureau G, Mounier M, Tretarre B, Dantony E, Uhry Z, Monnereau A et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Synthèse. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, juillet 2021, 20 p. Disponible à partir des URL : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnesatteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/> et <https://www.santepubliquefrance.fr>
94. Monnereau A, Cornet E, Maynadié M, Mounier M, Troussard X, Orazio S et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Myélome multiple et plasmocytome. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, mars 2021, 12 p. Disponible à partir des URL : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-lescancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/> et <https://www.santepubliquefrance.fr>
95. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 16 déc 2010;116(25):5501-6.
96. Benjamin M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: A review of the literature.
97. Landgren O, Kristinsson SY, Goldin LR, Caporaso NE, Blimark C, Mellqvist UH, et al. Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden. *Blood*. 23 juill 2009;114(4):791-5.
98. Brown LM, Linet MS, Greenberg RS, Silverman DT, Hayes RB, Swanson GM, et al. Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the U.S. *Cancer*. 1 juin 1999;85(11):2385-90.

99. Ogmundsdóttir HM, Haraldsdóttir V, Jóhannesson GM, Olafsdóttir G, Bjarnadóttir K, Sigvaldason H, et al. Familiality of benign and malignant paraproteinemias. A population-based cancer-registry study of multiple myeloma families. *Haematologica*. janv 2005;90(1):66-71.
100. Hemminki K. Re: familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst*. 20 mars 2002;94(6):462-3; author reply 463.
101. Landgren O, Linet MS, McMaster ML, Gridley G, Hemminki K, Goldin LR. Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 15 juin 2006;118(12):3095-8.
102. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120 Suppl 12:40-61.
103. Pertesi M, Went M, Hansson M, Hemminki K, Houlston RS, Nilsson B. Genetic predisposition for multiple myeloma. *Leukemia*. mars 2020;34(3):697-708.
104. Morgan GJ, Johnson DC, Weinhold N, Goldschmidt H, Landgren O, Lynch HT, et al. Inherited genetic susceptibility to multiple myeloma. *Leukemia*. mars 2014;28(3):518-24.
105. Altieri A, Chen B, Bermejo JL, Castro F, Hemminki K. Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma. *Eur J Cancer*. juill 2006;42(11):1661-70.
106. Hemminki K, Li X, Czene K. Familial risk of cancer: Data for clinical counseling and cancer genetics. *Int J Cancer*. janv 2004;108(1):109-14.
107. Schinasi LH, Brown EE, Camp NJ, Wang SS, Hofmann JN, Chiu BC, et al. Multiple myeloma and family history of lymphohaematopoietic cancers: Results from the International Multiple Myeloma Consortium. *Br J Haematol*. oct 2016;175(1):87-101.
108. Tie W, Ma T, Yi Z, Liu J, Li Y, Bai J, et al. Obesity as a risk factor for multiple myeloma: insight on the role of adipokines. *Pathol Oncol Res*. 10 août 2023;29:1611338.
109. Zhou L, Yu Q, Wei G, Wang L, Huang Y, Hu K, et al. Measuring the global, regional, and national burden of multiple myeloma from 1990 to 2019. *BMC Cancer*. 25 mai 2021;21:606.
110. Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis. *Int J Cancer*. déc 2007;121(11):2512-6.
111. Wallin A, Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. juill 2011;47(11):1606-15.
112. Samanic C, Gridley G, Chow WH, Lubin J, Hoover RN, Fraumeni, Jr. JF. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. *Cancer Causes Control*. févr 2004;15(1):35-44.
113. Pan SY. Association of Obesity and Cancer Risk in Canada. *Am J Epidemiol*. 1 févr 2004;159(3):259-68.
114. Söderberg KC, Kaprio J, Verkasalo PK, Pukkala E, Koskenvuo M, Lundqvist E, et al. Overweight, obesity and risk of haematological malignancies: A cohort study of Swedish and Finnish twins. *Eur J Cancer*. mai 2009;45(7):1232-8.
115. Engeland A, Tretli S, Hansen S, Borge T. Height and Body Mass Index and Risk of Lymphohematopoietic Malignancies in Two Million Norwegian Men and Women. *Am J Epidemiol*. 13 oct 2006;165(1):44-52.
116. Troy JD, Hartge P, Weissfeld JL, Oken MM, Colditz GA, Mechanic LE, et al. Associations Between Anthropometry, Cigarette Smoking, Alcohol Consumption, and Non-Hodgkin Lymphoma in

- the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Epidemiol*. 15 juin 2010;171(12):1270-81.
117. Friedman GD, Herrinton LJ. Obesity and multiple myeloma.
118. Brown LM, Gridley G, Pottern LM, Baris D, Swanson CA, Silverman DT, et al. Diet and nutrition as risk factors for multiple myeloma among blacks and whites in the United States.
119. Birmann BM, Giovannucci E, Rosner B, Anderson KC, Colditz GA. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. juill 2007;16(7):10.1158/1055-9965.EPI-07-0143.
120. T P, Tn S, I NS, Ig T, E R, Ma D. Anthropometric characteristics, physical activity and risk of hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer [Internet]*. 15 juill 2019 [cité 11 oct 2024];145(2). Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/30614529/>
121. Carson KR, Bates ML, Tomasson MH. The skinny on obesity and plasma cell myeloma: a review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. août 2014;49(8):1009-15.
122. Lichtman MA. Obesity and the Risk for a Hematological Malignancy: Leukemia, Lymphoma, or Myeloma. *The Oncologist*. oct 2010;15(10):1083-101.
123. Parikh R, Tariq SM, Marinac CR, Shah UA. A Comprehensive Review of The Impact of Obesity on Plasma Cell Disorders. *Leukemia*. févr 2022;36(2):301.
124. Hofmann JN, Moore SC, Lim U, Park Y, Baris D, Hollenbeck AR, et al. Body Mass Index and Physical Activity at Different Ages and Risk of Multiple Myeloma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol*. 15 avr 2013;177(8):776-86.
125. Birmann BM, Andreotti G, Roos AJD, Camp NJ, Chiu BC, Spinelli JJ, et al. Young adult and usual adult body mass index and multiple myeloma risk: a pooled analysis in the International Multiple Myeloma Consortium (IMMC). *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 21 févr 2017;26(6):876.
126. Ka B, Lr T, El D, Cr C, Ba R, K W, et al. Anthropometric traits and risk of multiple myeloma: a pooled prospective analysis. *Br J Cancer [Internet]*. oct 2022 [cité 11 oct 2024];127(7). Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/35840735/>
127. Arnold KD, Ong KL, Ravi G, Cutshall H, Purnell K, Wessel MC, et al. Anthropometric traits and risk of multiple myeloma: differences by race, sex and diagnostic clinical features. *Br J Cancer*. 22 juill 2024;131(2):312-24.
128. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. 2008;371.
129. Abar L, Sobiecki J, Cariolou M, Nanu N, Vieira A, Stevens C, et al. Body size and obesity during adulthood, and risk of lympho-hematopoietic cancers: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies.
130. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 1 déc 2007;335(7630):1134.
131. Obésité et surpoids [Internet]. [cité 24 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

132. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 25 août 2016;375(8):794.
133. Surpoids et obésité de l'adulte : définition, causes et risques [Internet]. [cité 24 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/surpoids-obesite-adulte/definition-causes-risques>
134. IARC. Absence of Excess Body Fatness [Internet]. [cité 22 oct 2024]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Absence-Of-Excess-Body-Fatness-2018>
135. Khan M, Mori M, Sakauchi F, Matsuo K, Ozasa K, Tamakoshi A. Risk Factors for Multiple Myeloma: Evidence from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study.
136. Radioactivité et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 6 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/radioactivite-rayonnements-ionisants/>
137. Classification des substances cancérigènes • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/classification-des-substances-cancerogenes/>
138. Classification du CIRC par localisations cancéreuses • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 16 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/classification-du-circ-par-localisations-cancereuses/>
139. Monographie Vol. 100D : Rayonnements • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 17 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/monographies-volume-100d-rayonnements/>
140. Centre international de recherche sur le cancer, éditeur. A review of human carcinogens. Lyon: International agency for research on cancer; 2012. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
141. Stebbings JH, Lucas HF, Stehney AF. Mortality from cancers of major sites in female radium dial workers. *Am J Ind Med*. 1984;5(6):435-59.
142. Leuraud K, Laurier D, Gillies M, Haylock R, Kelly-Reif K, Bertke S, et al. Leukaemia, lymphoma, and multiple myeloma mortality after low-level exposure to ionising radiation in nuclear workers (INWORKS): updated findings from an international cohort study. *Lancet Haematol*. oct 2024;11(10):e761-9.
143. Hunter N, Haylock R. Radiation risks of lymphoma and multiple myeloma incidence in the updated NRRW-3 cohort in the UK: 1955-2011. *J Radiol Prot Off J Soc Radiol Prot*. 18 janv 2022;42(1).
144. Yiin JH, Anderson JL, Bertke SJ, Tollerud DJ. Dose-response relationships between internally-deposited uranium and select health outcomes in gaseous diffusion plant workers, 1948-2011. *Am J Ind Med*. juill 2018;61(7):605-14.
145. Kuznetsova IS, Labutina EV, Hunter N. Radiation Risks of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma Incidence in the Mayak Cohort: 1948-2004. *PloS One*. 2016;11(9):e0162710.
146. Zablotska LB, Lane RSD, Frost SE, Thompson PA. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma mortality (1950-1999) and incidence (1969-1999) in the Eldorado uranium workers cohort. *Environ Res*. avr 2014;130:43-50.

147. Bazyka DA, Gudzenko NA, Dyagil IS, Babkina NG, Chumak VV, Bakhanova EV, et al. Multiple myeloma among Chernobyl accident clean-up workers - state and perspectives of analytical study. *Probl Radiatsiinoi Medytsyny Ta Radiobiologii*. 2013;(18):169-72.
148. Telle-Lamberton M, Samson E, Caër S, Bergot D, Bard D, Bermann F, et al. External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers. *Occup Environ Med*. oct 2007;64(10):694-700.
149. Linet MS, Freedman DM, Mohan AK, Doody MM, Ron E, Mabuchi K, et al. Incidence of haematopoietic malignancies in US radiologic technologists. *Occup Environ Med*. déc 2005;62(12):861-7.
150. Baysson H, Laurier D, Tirmarche M, Valenty M, Giraud JM. Epidemiological response to a suspected excess of cancer among a group of workers exposed to multiple radiological and chemical hazards. *Occup Environ Med*. mars 2000;57(3):188-94.
151. Benzène et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/benzene/>
152. Benzène (FT 49). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 11 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_49
153. Monographie Vol. 120 : Cancérogénicité du benzène • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 6 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/monographies-vol-120-cancerogenicite-benzene/>
154. IARC. Benzene [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Benzene-2018>
155. Benzène (FT 49). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 11 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_49
156. Benzène (FT 49). Règlementation - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 11 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_49
157. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2013 [cité 11 mars 2025]. Substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR). Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/substances-cancerogenes-mutagenes-et-toxiques-pour-la-reproduction-cmr>
158. La liste des substances CMR [Internet]. CNRS Prévention du risque chimique. [cité 11 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.prc.cnrs.fr/outils/la-liste-des-substances-cmr/>
159. Le règlement REACH | Ministères Aménagement du territoire Transition écologique [Internet]. [cité 11 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/reglement-reach>
160. Benzène (FT 49). VLEP et mesurages - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 11 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_49

161. Kirkeleit J, Riise T, Bråtveit M, Moen BE. Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control CCC*. févr 2008;19(1):13-23.
162. Bassig BA, Shu XO, Friesen MC, Vermeulen R, Purdue MP, Ji BT, et al. Occupational exposure to benzene and risk of non-Hodgkin lymphoma in an extended follow-up of two population-based prospective cohorts of Chinese men and women. *Int J Cancer*. 15 déc 2024;155(12):2159-68.
163. Sonoda T, Nagata Y, Mori M, Ishida T, Imai K. Meta-analysis of multiple myeloma and benzene exposure. *J Epidemiol*. nov 2001;11(6):249-54.
164. Infante PF. Benzene exposure and multiple myeloma: a detailed meta-analysis of benzene cohort studies. *Ann N Y Acad Sci*. sept 2006;1076:90-109.
165. Vlaanderen J, Lan Q, Kromhout H, Rothman N, Vermeulen R. Occupational benzene exposure and the risk of lymphoma subtypes: a meta-analysis of cohort studies incorporating three study quality dimensions. *Environ Health Perspect*. févr 2011;119(2):159-67.
166. Costantini AS, Benvenuti A, Vineis P, Kriebel D, Tumino R, Ramazzotti V, et al. Risk of leukemia and multiple myeloma associated with exposure to benzene and other organic solvents: evidence from the Italian Multicenter Case-control study. *Am J Ind Med*. nov 2008;51(11):803-11.
167. De Roos AJ, Spinelli J, Brown EB, Atanackovic D, Baris D, Bernstein L, et al. Pooled study of occupational exposure to aromatic hydrocarbon solvents and risk of multiple myeloma. *Occup Environ Med*. nov 2018;75(11):798-806.
168. Sergentanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G, Tsagianni A, Tseliou M, Dimopoulos MA, et al. Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. oct 2015;15(10):563-577.e3.
169. Toluène (FT 74). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_74
170. Toluène (FT 74). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_74
171. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 1999. 1 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
172. Cigarette électronique - vapoteuse et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/cigarette-electronique-ou-vapoteuse/>
173. Expositions professionnelles aux hydrocarbures aromatiques : attention aux interactions métaboliques - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=NT%2075>
174. Composés organiques volatils et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/composes-organiques-volatils-dans-lair/>
175. Toluène (FT 74). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_74

176. List of Classifications [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>
177. Toluène (FT 74). VLEP et mesurages - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_74
178. Xylènes (FT 77). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_77
179. Xylènes (FT 77). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_77
180. Xylènes (FT 77). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_77
181. Recommandations 2024 du Groupe consultatif sur les priorités des Monographies du CIRC • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/recommandations-2024-du-groupe-consultatif-sur-les-priorites-des-monographies-du-circ/>
182. Xylènes (FT 77). VLEP et mesurages - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_77
183. 1,3-Butadiène (FT 241). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_241
184. 1,3-Butadiène (FT 241). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_241
185. IARC. 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide) [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/1-3-Butadiene-Ethylene-Oxide-And-Vinyl-Halides-Vinyl-Fluoride-Vinyl-Chloride-And-Vinyl-Bromide--2008>
186. Exposition professionnelle au 1,3-butadiène : résultats d'une campagne nationale de prélèvement - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=BD%2019>
187. IARC. Chemical Agents and Related Occupations [Internet]. [cité 19 févr 2025]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Chemical-Agents-And-Related-Occupations-2012>
188. Caoutchouc et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/caoutchouc/>
189. Lymphome et facteurs de risque • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 19 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/lymphome/>

190. 1,3-Butadiène (FT 241). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_241
191. 1,3-Butadiène (FT 241). VLEP et mesurages - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_241
192. Sathiakumar N, Bolaji BE, Brill I, Chen L, Tipre M, Leader M, et al. 1,3-Butadiene, styrene and lymphohaematopoietic cancers among North American synthetic rubber polymer workers: exposure-response analyses. *Occup Environ Med.* déc 2021;78(12):859-68.
193. Styène (FT 2). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_2
194. Styène (FT 2). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_2
195. Monographie Vol. 121 : Cancérogénicité de la quinoléine, du styrène et du styrène-7,8 oxyde • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/monographies-vol-121-cancerogenicite-quinoleine-styrene-et-styrene-78-oxyde/>
196. IARC. Styrene, Styrene-7,8-oxide, and Quinoline [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Styrene-Styrene-7-8-oxide-And-Quinoline-2019>
197. Styène (FT 2). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_2
198. Styène (FT 2). VLEP et mesurages - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_2
199. Bertke SJ, Yiin JH, Daniels RD. Cancer mortality update with an exposure response analysis among styrene-exposed workers in the reinforced plastics boatbuilding industry. *Am J Ind Med.* juill 2018;61(7):566-71.
200. Dananché B, Févotte J et le groupe de travail Matgéné – Éléments techniques sur l'exposition professionnelle à cinq solvants chlorés (trichloroéthylène, perchloroéthylène, chlorure de méthylène, tétrachlorure de carbone, chloroforme) – Matrices emplois-expositions à cinq solvants chlorés – Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire – Umrestte Lyon, mai 2009, 29 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr.
201. 1,1,1-Trichloroéthane (FT 26). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_26
202. Trichloroéthylène (FT 22). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_22
203. Tétrachloroéthylène (FT 29). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_29

204. Dichlorométhane (FT 34). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_34
205. IARC. Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, and Some Other Chlorinated Agents [Internet]. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Trichloroethylene-Tetrachloroethylene-And-Some-Other-Chlorinated-Agents-2014>
206. Monographie Vol. 106 : Cancérogénicité du trichloroéthylène, du tétrachloro-éthylène et de quelques autres solvants chlorés et de leurs métabolites • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/monographies-vol-106-cancerogenicite-trichloroethylene-tetrachloroethylene-et-autres-solvants-chlores/>
207. Trichloroéthylène et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/trichloroethylene/>
208. Trichloroéthylène (FT 22). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_22
209. Trichloroéthylène (FT 22). VLEP et mesurages - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_22
210. IARC. 1,1,1-Trichloroethane and Four Other Industrial Chemicals [Internet]. [cité 11 juill 2024]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/1-1-1-Trichloroethane-And-Four-Other-Industrial-Chemicals-2022>
211. 1,1,1-Trichloroéthane (FT 26). VLEP et mesurages - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_26
212. Anttila A, Pukkala E, Sallmén M, Hernberg S, Hemminki K. Cancer Incidence among Finnish Workers Exposed to Halogenated Hydrocarbons. *J Occup Environ Med.* juill 1995;37(7):797.
213. Radican L, Blair A, Stewart P, Wartenberg D. Mortality of Aircraft Maintenance Workers Exposed to Trichloroethylene and Other Hydrocarbons and Chemicals: Extended Follow-Up. *J Occup Environ Med.* nov 2008;50(11):1306-19.
214. Gold LS, Stewart PA, Milliken K, Purdue M, Severson R, Seixas N, et al. The relationship between multiple myeloma and occupational exposure to six chlorinated solvents. *Occup Environ Med.* juin 2011;68(6):391-9.
215. Tétrachloroéthylène (FT 29). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_29
216. Perchloroéthylène (ou tétrachloroéthylène) et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/perchloroethylene-tetrachloroethylene/>

217. Tétrachloroéthylène (FT 29). VLEP et mesurages - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_29
218. IARC. Some Chemicals Used as Solvents and in Polymer Manufacture [Internet]. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Chemicals-Used-As-Solvents-And-In-Polymer-Manufacture-2016>
219. Monographie Vol. 110 : Cancérogénicité de 5 produits chimiques • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/monographies-vol-110-cancerogenicite-de-5-produits-chimiques/>
220. Dichlorométhane (FT 34). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_34
221. Dichlorométhane (FT 34). VLEP et mesurages - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_34
222. Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH, Kelsh MA. A meta-analysis of occupational trichloroethylene exposure and multiple myeloma or leukaemia. *Occup Med Oxf Engl.* oct 2006;56(7):485-93.
223. Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 15 mars 2025]. vulcanisation - Définitions, synonymes, prononciation, exemples. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/vulcanisation>
224. IARC. Some Industrial Chemicals [Internet]. [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Industrial-Chemicals-2018>
225. Monographie Vol. 115 : Cancérogénicité de certains produits chimiques industriels • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 15 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/monographies-vol-115-cancerogenicite-de-certains-produits-chimiques-industriels/>
226. Sorahan T. Cancer risks in chemical production workers exposed to 2-mercaptobenzothiazole. *Occup Environ Med.* avr 2009;66(4):269-73.
227. Polychlorobiphényles et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 6 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/polychlorobiphenyles-pcb/>
228. Biphényles chlorés (FT 194). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 15 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_194
229. Polychlorobiphényles en Rhône-Alpes et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 15 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/polychlorobiphenyles-region-rhone-alpes/>
230. Monographie Vol. 107 : Cancérogénicité des polychlorobiphényles et polybromobiphényles • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 15 mars 2025]. Disponible sur:

<https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/monographies-vol-107-cancerogenicite-polychlorobiphenyles-polybromobiphenyles/>

231. Biphényles chlorés (FT 194). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 15 mars 2025]. Disponible sur:

https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_194

232. IARC. Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls [Internet]. [cité 15 mars 2025]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Polychlorinated-Biphenyls-And-Polybrominated-Biphenyls-2015>

233. Biphényles chlorés (FT 194). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 15 mars 2025]. Disponible sur:

https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_194

234. Ruder AM, Hein MJ, Hopf NB, Waters MA. Mortality among 24,865 workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) in three electrical capacitor manufacturing plants: a ten-year update. *Int J Hyg Environ Health*. mars 2014;217(2-3):176-87.

235. IARC Working Group on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Occupational exposure as a firefighter. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2023. 1 p. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans).

236. Suie et carbone suie et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 15 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/suie-et-carbone-suie/>

237. Hydrocarbures aromatiques polycycliques et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 6 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/hydrocarbures-aromatiques-polycycliques-hap/>

238. Pukkala E, Martinsen JI, Weiderpass E, Kjaerheim K, Lynge E, Tryggvadottir L, et al. Cancer incidence among firefighters: 45 years of follow-up in five Nordic countries. *Occup Environ Med*. juin 2014;71(6):398-404.

239. Coiffure - Votre métier - INRS [Internet]. [cité 15 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/metiers/commerce-service/coiffure.html>

240. IARC. Occupational Exposures of Hairdressers and Barbers and Personal Use of Hair Colourants; Some Hair Dyes, Cosmetic Colourants, Industrial Dyestuffs and Aromatic Amines [Internet]. [cité 19 févr 2025]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Occupational-Exposures-Of-Hairdressers-And-Barbers-And-Personal-Use-Of-Hair-Colourants-Some-Hair-Dyes-Cosmetic-Colourants-Industrial-Dyestuffs-And-Aromatic-Amines-1993>

241. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Montes-Martínez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. déc 2009;38(6):1512-31.

242. Baris D, Silverman DT, Brown LM, Swanson GM, Hayes RB, Schwartz AG, et al. Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma. *Scand J Work Environ Health*. juin 2004;30(3):215-22.

243. Sonoda T, Ishida T, Mori M, Sakai H, Noguchi M, Mori M, et al. A case-control study of multiple myeloma in Japan: association with occupational factors. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2005;6(1):33-6.
244. Ghosh S, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Dosman JA, McDuffie HH, Pahwa P. Multiple myeloma and occupational exposures: a population-based case-control study. *J Occup Environ Med*. juin 2011;53(6):641-6.
245. Orsi L, Delabre L, Monnereau A, Delval P, Berthou C, Fenaux P, et al. Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. *Occup Environ Med*. mai 2009;66(5):291-8.
246. Lope V, Pérez-Gómez B, Aragonés N, López-Abente G, Gustavsson P, Plato N, et al. Occupation, exposure to chemicals, sensitizing agents, and risk of multiple myeloma in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. nov 2008;17(11):3123-7.
247. Chen WL, Lin GL, Lin YJ, Su TY, Wang CC, Wu WT. Cancer risks in a population-based study of agricultural workers: results from the Taiwan's Farmers and Health Cohort study. *Scand J Work Environ Health*. 1 sept 2023;49(6):419-27.
248. Pesticides - Environnement [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Environnement/Pesticides>
249. Pesticides | EFSA [Internet]. 2024 [cité 16 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/pesticides>
250. Cara G. Publication de l'expertise collective Inserm - « Pesticides et effets sur la santé : Nouvelles données » [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2021 [cité 13 janv 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/publication-de-lexpertise-collective-inserm-pesticides-et-effets-sur-la-sante-nouvelles-donnees/43303/>
251. Institut national de la santé et de la recherche médicale, éditeur. Pesticides et effets sur la santé: nouvelles données. Éd. actualisée. Les Ulis: EDP sciences; 2021. (Expertise collective).
252. Glyphosate (FT 273). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 16 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_273
253. Glyphosate (FT 273). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 16 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_273
254. Monographie Vol. 112 : Cancérogénicité du tétrachlorvinphos, du parathion, du malathion, du diazinon et du glyphosate • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 16 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/monographies-vol-112-cancerogenicite-tetrachlorvinphos-parathion-malathion-diazinon-et-glyphosate/>
255. IARC. Some Organophosphate Insecticides and Herbicides [Internet]. [cité 16 mars 2025]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Organophosphate-Insecticides-And-Herbicides-2017>
256. Frost G, Brown T, Harding AH. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med Oxf Engl*. août 2011;61(5):303-10.

257. Tual S, Busson A, Boulanger M, Renier M, Piel C, Pouchieu C, et al. Occupational exposure to pesticides and multiple myeloma in the AGRICAN cohort. *Cancer Causes Control CCC*. nov 2019;30(11):1243-50.
258. Perrotta C, Staines A, Cocco P. Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *J Occup Med Toxicol*. 17 nov 2008;3(1):27.
259. Sorahan T. Multiple myeloma and glyphosate use: a re-analysis of US Agricultural Health Study (AHS) data. *Int J Environ Res Public Health*. 28 janv 2015;12(2):1548-59.
260. Fritschi L, Johnson KC, Kliewer EV, Fry R, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Animal-related occupations and the risk of leukemia, myeloma, and non-Hodgkin's lymphoma in Canada. *Cancer Causes Control CCC*. août 2002;13(6):563-71.
261. Pahwa P, McDuffie HH, Dosman JA, Robson D, McLaughlin JR, Spinelli JJ, et al. Exposure to animals and selected risk factors among Canadian farm residents with Hodgkin's disease, multiple myeloma, or soft tissue sarcoma. *J Occup Environ Med*. août 2003;45(8):857-68.
262. RA 59. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles - INRS [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%2059>
263. Pentachlorophénol et sels de sodium et de potassium (FT 11). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 16 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_11
264. Pentachlorophénol et sels de sodium et de potassium (FT 11). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 16 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_11
265. Monographie Vol. 117 : Pentachlorophénol et composés apparentés • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 16 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/monographies-vol-117-pentachlorophenol-et-composes-apparentes/>
266. IARC. Pentachlorophenol and Some Related Compounds [Internet]. [cité 16 mars 2025]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Pentachlorophenol-And-Some-Related-Compounds-2019>
267. Pentachlorophénol et sels de sodium et de potassium (FT 11). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 16 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_11
268. Demers PA, Davies HW, Friesen MC, Hertzman C, Ostry A, Hershler R, et al. Cancer and occupational exposure to pentachlorophenol and tetrachlorophenol (Canada). *Cancer Causes Control CCC*. août 2006;17(6):749-58.
269. Oxyde d'éthylène et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 6 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/oxyde-dethylene/>
270. Oxyde d'éthylène (FT 70). Caractéristiques - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 17 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_70

271. Oxyde d'éthylène (FT 70). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 17 mars 2025]. Disponible sur:
https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_70
272. Oxyde d'éthylène (FT 70). VLEP et mesurages - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 17 mars 2025]. Disponible sur:
https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_70
273. Lee WJ, Baris D, Järholm B, Silverman DT, Bergdahl IA, Blair A. Multiple myeloma and diesel and other occupational exposures in swedish construction workers. *Int J Cancer*. 20 oct 2003;107(1):134-8.
274. Gold LS, Milliken K, Stewart P, Purdue M, Severson R, Seixas N, et al. Occupation and multiple myeloma: an occupation and industry analysis. *Am J Ind Med*. août 2010;53(8):768-79.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine
maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : BOLLAY Prénom : Juliette

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance
des suites disciplinaires ou pénales que j'encours
en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale :

À STRASBOURG, le 24.03.2025

RÉSUMÉ :

Le myélome multiple résulte de la prolifération anormale et multifocale d'un clone de plasmocytes au sein de la moelle osseuse. Il représente 1% des cancers et la 3^{ème} hémopathie maligne la plus fréquente dans le monde. Son incidence est en constante augmentation.

L'objectif de ce travail est d'identifier les facteurs de risque professionnels de myélome multiple pouvant partiellement expliquer cette augmentation. Une synthèse de la littérature a été réalisée à partir d'une revue de la littérature scientifique et de données issues de la littérature grise.

De manière générale, l'analyse et la comparaison des études ont été compliquées par la faible incidence du myélome multiple à l'origine d'une puissance statistique limitée des études, ainsi que par les évolutions de classification des hémopathies malignes.

Des facteurs de risque professionnels potentiels ont été identifiés, avec une forte suspicion pour le métier d'agriculteur et les pesticides, dont le pentachlorophénol et la perméthrine, et les rayonnements ionisants. D'autres expositions professionnelles, telles que le benzène, le styrène, le 1,1,1-trichloroéthane et l'oxyde d'éthylène, restent suspectées et nécessitent des études complémentaires.

Rubrique de classement : Médecine et Santé au Travail

Mots-clés : myélome multiple, hémopathie maligne, exposition professionnelle, facteurs de risque professionnels

Président : Madame le Professeur Maria GONZALEZ

Directeur : Madame le Docteur Stéphanie KLEINLOGEL

Asseseurs : Monsieur le Professeur Georges KALTENBACH - Madame le Docteur Élise TOUSSAINT (Hématologue)

Adresse de l'auteur : boulay.juliette@live.fr, interne en Médecine et Santé au Travail