

**Université de CAEN**

**UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE 2006

SERIE N°

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée par  
ANTHONY HENDRICKX

---

**Exposition à l'amiante et risques professionnels :  
Analyse de la situation en Basse-Normandie  
et Pathogenèse**

---

Soutenue publiquement le 20 janvier 2006

Devant un jury constitué de :

Pr. F. SICHEL,	Président
Pr. M. LETOURNEUX,	Examineur
Dr. RAFFAELLI,	Examineur
Mme DOSSIN-FOREST,	Examineur

A MES PARENTS,

Avec toute mon affection,

Leur aide et leur soutien m'ont été inestimable.

A MA SŒUR ET A MON FRÈRE,

Pour leur tout aussi inestimable soutien,

A MON HOMME DE CŒUR,

Avec mon amour,

A MA FAMILLE ET A MES AMIS,

Pour leur fierté,

Qu'ils puissent recevoir ce travail en remerciement  
de leurs encouragements.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. SICHEL,  
Professeur de toxicologie

Qui nous a fait l'honneur de présider  
cette thèse.

Qu'il trouve dans ce travail le témoignage de  
notre gratitude et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LETOURNEUX,

Professeur des universités, praticien hospitalier en Médecine du  
travail- Pathologies professionnelles

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAFFAELI,

Médecin du travail,

A MADAME J. DOSSIN-FOREST,

Pharmacien, maître de stage

Qui nous ont fait l'honneur d'accepter de nous juger

Nous leur exprimons nos sentiments de respectueuse  
reconnaissance.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A MESSIEURS LES PROFESSEURS

J. PORIN,  
J. ROUSSELOT,  
E. ARONDEL,  
J. LEMENAGER,

Qui furent, à Caen, les initiateurs des travaux  
de recherche sur la pathologie de l'amiante.

A LA CITE CONDEENNE, SES HABITANTS, SA MUNICIPALITE,

Qu'ils reçoivent ce travail comme la  
reconnaissance de leur souffrance collective

Nous leur faisons part de notre fierté  
d'appartenir à cette collectivité, pour sa  
formidable capacité à se rassembler, à  
affronter les difficultés et à se reconstruire  
après les moments les plus douloureux

# Plan d'étude



<b><u>Introduction</u></b>	1
<b><u>Préambule : Physiologie de l'appareil respiratoire (rappels)</u></b>	3
<b><u>I/. Anatomie de l'arbre respiratoire</u></b>	3
<u>A. Fosses nasales</u>	3
<u>B. Pharynx</u>	5
<u>C. Larynx</u>	5
<u>D. Trachée</u>	6
<u>E. Bronches</u>	8
<u>F. Poumons</u>	8
1. Cage thoracique	8
2. Dispositifs lobaires et segmentaires	9
3. Plèvres	11
<b><u>II/ Histologie</u></b>	11
<u>A. Voies de conduction</u>	11
<u>B/ Zone d'échange</u>	13
<u>C/ Eléments cellulaires de souche hématologique</u>	15
<b><u>III/ Vascularisation et Innervation pulmonaires</u></b>	15
<u>A/ Vascularisation pulmonaire</u>	15
1. Circulation pulmonaire	15
2. Circulation bronchique	16
3. Circulation lymphatique	16
<u>B/ Innervation pulmonaire</u>	17
<b><u>IV / Physiologie</u></b>	18
<u>A. Echanges gazeux</u>	18
1. Mouvements respiratoires	18
2. Régulation des mouvements	19
3. Ventilation pulmonaire	20
4. Echanges gazeux alvéolaires	21
<u>B/ Fonction de Protection</u>	22
1. Fonctions d'épuration	22
2. Défenses immunologiques	23
<u>C/ Fonctions métaboliques du poumon</u>	24
1. Fonctions anaboliques	24
2. Fonctions cataboliques	24
3. Interrelations des fonctions anaboliques et cataboliques	24

<b><u>1. L'amiante et ses risques :</u></b>	26
<b><u>1.1. Les caractéristiques des amiantes et exposition</u></b>	26
<u>1.1.1. L'amiante : un formidable matériau...</u>	26
1.1.1.1. Définition et classification de l'amiante	26
1.1.1.2. Place de l'amiante parmi les fibres	27
1.1.1.3. Propriétés physico-chimiques.	28
1.1.1.4. Usages de l'amiante. Procédés utilisant l'amiante	31
<u>1.1.2. ...responsable d'une catastrophe sanitaire : épidémiologie des risques et contexte socio-économique.</u>	32
1.1.2.1. Exposition professionnelle et pathologies malignes.	32
☞ Notion générale : cancer et exposition professionnelle	32
☞ Cas de l'amiante et des mésothéliomes : secteurs à risques	34
☞ Définition des maladies professionnelles.	36
1.1.2.2. La situation nationale et internationale	37
☞ D'un usage immodéré...	37
☞ ... à une logique sanitaire	38
☞ Une catastrophe à retardement	39
☞ Épidémiologie du mésothéliome en France	41
• Un réel suivi épidémiologique	41
• Incidence et mortalité dans le passé	42
• Tendance récente	44
• Tendances futures	46
1.1.2.4. La situation régionale et locale.	48
☞ Les pathologies professionnelles en Normandie	48
• Statistiques des maladies professionnelles reconnues comme liées à l'amiante en Normandie (Haute et Basse) -	
• Statistiques des maladies professionnelles reconnues comme liées à l'amiante en Basse-Normandie	52
☞ Pathologies respiratoires en Basse Normandie et amiante	56
• Epidémiologie des cancers pulmonaires	56
• Epidémiologies des mésothéliome	58
<u>1.1.3. Réglementation et protection des individus</u>	59
☞ L'amiante fait l'objet de réglementations au niveau européen	60
☞ Avant 1996, la réglementation française	61
☞ Les résultats de nouvelles études épidémiologiques	61
• la protection de la population	63
• la protection des travailleurs	63
<b><u>1.2. Les pathologies liées à l'amiante : quelques données médicales</u></b>	64
<u>1.2.1. Asbestose</u>	64
1.2.1.1. Clinique	64
1.2.1.2. Epidémiologie. Facteurs de risque	65
1.2.1.3. Examens complémentaires	66
☞ La radiographie pulmonaire	66
☞ La tomodensitométrie (TDM) ou scanner thoracique	68
☞ Imagerie par résonance magnétique (IRM)	70
☞ Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)	70
1.2.1.4. Complications – Evolution	72



<u>1.2.2. Lésions pleurales bénignes</u>	73
1.2.2.1. Plaques pleurales ou fibrose pleurale circonscrite	73
1.2.2.2. Pleurésies asbestosiques bénignes	76
1.2.2.3. Fibrose pleurale diffuse ou épaississement pleural diffus	77
1.2.2.4. Atélectasies par enroulement	78
<u>1.2.3. Mésothéliome malin primitif</u>	79
1.2.3.1. Données générales	79
1.2.3.2. Clinique	80
1.2.3.3. Examens complémentaires	81
☞ Radiographie pulmonaire	81
☞ Scanner thoracique	81
☞ Cytologie et biopsie à l'aiguille	84
☞ Thoracoscopie	84
1.2.3.4. Evolution	84
<u>1.2.4. Cancers broncho-pulmonaires et amiante</u>	85
<u>1.2.5. Autres cancers et amiante</u>	86
1.2.5.1. Cancers des voies aérodigestives supérieures	86
1.2.5.2. Cancers digestifs	87
1.2.5.3. Cancers de l'appareil génito-urinaire	88
1.2.5.4. Cancers de l'ovaire	90

## **2. Mécanismes de développement pathologique : action cancérogène de l'amiante** 93

### **2.1. Méthodes d'évaluation du potentiel cancérigène des fibres** 94

<u>2.1.1. Importance des modèles expérimentaux</u>	94
☞ Etude des mécanismes moléculaire et cellulaire de toxicité de l'amiante	94
☞ Evaluation des fibres de substitution	95
☞ Extrapolation des résultats	96
<u>2.1.2. Potentiel cancérigène des fibres : premières données</u>	96

### **2.2. Toxicocinétique: pénétration, distribution, épuration** 98

<u>2.2.1. Pénétration, Dépôt</u>	99
2.2.1.1. Pénétration par inhalation	99
☞ Importance de la taille et la forme des particules	99
☞ Dépôt : sites préférentiels	99
2.2.1.2. Autres voies de pénétration	100
<u>2.2.2. Devenir des fibres inhalées : Distribution, Elimination</u>	100
2.2.2.1. Existence d'une migration	100
2.2.2.2. Mécanismes	101
☞ Clairance muco-ciliaire	102
☞ Phagocytose par les macrophages alvéolaires et dissolution -	
☞ Translocation	103

2.2.3. Notion de biopersistance	106
2.2.3.1. Données expérimentales	107
2.2.3.2. Explications : hypothèses cinétiques	108
☞ Solubilité et structure fibrillaire	108
☞ Capacité d'épuration du sujet et dimension des fibres	108
2.2.3.3. Intérêts de cette notion	109
<b><u>2.3. Les dommages a l'ADN : l'amiante est un initiateur de tumeur</u></b>	110
2.3.1. Les agent oxydants : inflammation, radicaux libres et NO	111
2.3.1.1. Inflammation et radicaux libres dérivés de l'oxygène ROS.	111
☞ Réactivité de surface des fibres et ROS.	111
☞ Cellules inflammatoires et radicaux libres	115
☞ Méthodes expérimentales de mesure des radicaux libres dérivés de l'oxygène et leurs limites	120
2.3.1.2. Rôles du NO et des NOS	123
☞ La production de NO	123
☞ Actions du NO : « le ying et le yong »	124
☞ Exposition à l'amiante et production de RNS	126
☞ Conclusion	129
2.3.1.3. Lésions cellulaires et moléculaires	131
☞ Les espèces radicalaires et leurs cibles cellulaires.	131
☞ ROS, RNS et ADN: génotoxicité	132
2.3.2. Altération du dosage génétique des cellules : Effets sur la mitose	140
2.3.2.1. Des anomalies observées...	140
2.3.2.2. ...aux mécanismes d'interférence avec la mitose	142
2.3.2.3. Préalables à l'interférence	146
☞ La phagocytose et le cycle cellulaire	146
☞ Devenir des fibres internalisées	148
2.3.3. Lésions de l'ADN et réponses cellulaires:	149
2.3.3.1. Systèmes de réparation et Apoptose	149
☞ Les systèmes de réparation de l'ADN	149
☞ Une autre voie échappatoire : l'apoptose	152
2.3.3.2. Anti-oxydants	169
☞ Effet des antioxydants exogènes sur les lésions cellulaires reliées à l'amiante	169
☞ Expression des enzymes anti-oxydantes (EAO) dans les cellules exposées à l'amiante	170
☞ Les enzymes anti-oxydantes dans les tumeurs pulmonaires en relation avec l'amiante	172
<b><u>2.4. Prolifération cellulaire stimulée : l'amiante est un promoteur de tumeur...</u></b>	177
2.4.1. Notion de facteurs de croissance	177
2.4.1.1. Qu'est ce qu'un facteur de croissance ?	177
2.4.1.2. La transmission du signal:rappel des voies de signalisation	179
2.4.2. Hypothèse n°1 : Activation des systèmes de transcription sous l'effet du stress oxydant	183
2.4.2.1. Observations expérimentales	183

➤ L'exposition à l'amiante conduit à une prolifération cellulaire accélérée	183
➤ Altérations cellulaires caractéristiques expliquant cette prolifération	184
2.4.2.2. Mécanismes responsables de la prolifération cellulaire	193
<u>2.4.3. Hypothèse n°2 : réaction inflammatoire chronique</u>	194
2.4.3.1. Une inflammation en deux temps	194
2.4.3.2. Le recrutement des cellules inflammatoires	195
2.4.3.3. Effets biologiques de ces médiateurs inflammatoires	196
 <b><u>2.5. Discussion : des connaissances relativement hypothétiques</u></b>	199
<u>2.5.1. Synthèse des hypothèses mécanistiques de carcinogenèse</u>	199
<u>2.5.2. Propriétés et activité biologique des fibres : questions sans réponses</u>	202
2.5.2.1. Synthèse	202
➤ Forme et dimension	202
➤ Composition chimique et réactivité de surface	203
➤ Biopersistance	204
2.5.2.2. Etudes de la biopersistance d'autres fibres	205
➤ Une revue des données avant 1999	205
➤ Une étude expérimentale de 1999:des données rassurantes. -	
2.5.2.3. Questions sans réponses	209
<u>2.5.3. Activité de co-cancérigène ou support de co-cancérigènes</u>	211
2.5.3.1. Tabac et amiante	211
➤ Quel modèle pour l'interaction?	211
➤ Comment peut-on expliquer cette interaction ?	213
2.5.3.2. Interactions avec les poussières	214
2.5.3.3. Transfection d'ADN exogène par le virus SV40	214
➤ Mésothéliome et virus SV40: relation étrange	214
➤ Origine de la contamination	215
➤ Une hypothèse supplémentaire ?	216
<u>2.5.4. Des mécanismes différents et multiples</u>	219
2.5.4.1. Différents selon les types de fibres	219
2.5.4.2. Différents selon les pathologies	219
2.5.4.3. Multiples pour une pathologie	220
 <b><u>Conclusion – Résumé</u></b>	222
 <b><u>Bibliographie</u></b>	225
<u>Classification numérique</u>	225
<u>Classification alphabétique</u>	271
 <b><u>Annexes</u></b>	314

## Liste des abréviations



8OHdG = 8 hydroxy-désoxyguanosine  
ADN = acide désoxyribonuclease;  
AP = sites apurinique/apyrimidinique  
AP-1 = activated protein-1;  
ARNm = Acide ribonucléique messenger  
BSA = Bovin Serum Albumin  
CDK = cyclin dependent kinase  
CRAM = caisse régionale d'assurance maladie  
Cu/Zn-SOD = cuivre/zinc-SOD;  
Da = Dalton  
E.F.R = épreuves fonctionnelles respiratoires.  
EAO = Enzyme anti-oxydante  
eNOS = NOS\* Endothéliale  
FAK = focal adhesion kinase;  
FasL = Fas Ligant  
FISH = Hybridation In Situ en Fluorescence  
GPTase = Guanosine PhosphoTransferase  
GPx = glutathione peroxidase;  
GSH = glutathion réduit  
GTP = Guanine Tri – Phosphate  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = Peroxyde d'hydrogène;  
HF = fibroblastes humains  
HGPRase = Hypoxanthine-Guanine PhosphoRibosylTransférase  
HM = cellules mésothéliales humaines  
HO<sup>•</sup> = radical hydroxyle;  
I $\kappa$ B = inhibitory protein kappa-B;  
IGF-1 = insulin-like growth factor 1;  
IL-1 = interleukin 1;  
IL-8 = interleukin 8;  
iNOS = NOS\* inducible  
InVS = Institut de veille sanitaire  
KGF = keratinocyte growth factor.  
LLBA = liquide de lavage bronchoalvéolaire  
MAPK = mitogen activated protein kinase;  
MIP-1 $\alpha$  = macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$ ;  
MIP-2 $\alpha$  = macrophage inflammatory protein 2 $\alpha$ ;  
MMMFs = Minéral Man Made Fibres  
MMP-1 = matrix métalloprotéinase 1;  
MMVF= fibres artificielles vitreuses  
Mn-SOD = manganese-SOD;  
MP = maladies professionnelles  
NAC = N-acetyl-L-cysteine  
NADPH = Nicotinamide Adénosine Dinucléotide Phosphate  
NF $\kappa$ B = nuclear factor kappa-B;  
nNOS = NOS\* neuronale

$\text{NO}$  = oxide nitrique;  
 NOS = NO Synthases  
 $\text{O}_2^-$  = anion superoxide;  
 OMS = organisation mondiale de la santé  
 $\text{ONOO}^-$  = peroxynitrite;  
 OR = Odds Ratio  
 PARP = poly(ADP)ribose polymérase  
 PDGF = platelet derived growth factor;  
 PKC = protéine kinase C;  
 PLC-g = Phospholipase C  
 PNSE = Plan national Santé Environnement  
 PNSM = Plan National de Surveillance des Mésothéliomes  
 pRb = protéine du rétinoblastome  
 Rb = gène du rétinoblastome  
 RNS = reactive nitrogen species;  
 ROS = reactive oxygen species; (EADO en français)  
 SHE = Syrian Hamster Embryo  
 SMR = Standardized Mortality Ratio  
 SV 40 = simian virus 40  
 TDM = tomodensitométrie ou scanner  
 $\text{TGF-}\beta$  = transforming growth factor  $\beta$ ;  
 TK = tyrosine kinase;  
 $\text{TNF}\alpha$  = tumour necrosis factor  $\alpha$ ;  
 URT = unités respiratoires terminales  
 VN = vitronectine

VU, LE PRESIDENT DU JURY  
CAEN, LE

Pr F. SICHEL

VU, LE DIRECTEUR DE L'UFR  
CAEN, LE

Pr P. DALLEMAGNE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

-ANNEE DE SOUTENANCE :

2006

-NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR :

HENDRICKX Anthony

-TITRE DE LA THESE

Exposition à l'amiante et risques professionnels :  
Analyse de la situation en Basse-Normandie et Pathogenèse

-RESUME :

L'usage de l'amiante est responsable en France d'une augmentation certaine de l'incidence et de la mortalité des pathologies bénignes et malignes. On prévoit ainsi jusqu'à 100 000 décès jusqu'en 2020-2025 et 3000 décès annuels durant cette période. Par son histoire industrielle, la Basse-Normandie est une région tout particulièrement touchée, enregistrant un taux d'indemnisation des maladies professionnelles liées à l'amiante 3 fois supérieur à la moyenne nationale. Ainsi, la connaissance des mécanismes de cette toxicité est de grand intérêt, et nous nous proposons dans ce document de réaliser une revue bibliographique des différentes hypothèses actuellement reconnues. Après phagocytose, la production de ROS et RNS, la génération d'anomalies chromosomiques par interférence avec la ségrégation des chromosomes, l'activation des voies de signalisation de récepteurs membranaires et de facteurs de transcription caractérisent les grandes étapes de la cancérogenèse asbestosique.

-MOTS CLES :

AMIANTE - TOXICOLOGIE  
MALADIES PROFESSIONNELLES-BASSE NORMANDIE (France)  
POUMON - CANCER  
MESOTHELIOME - EPIDEMIOLOGIE  
FIBROSE PULMONAIRE  
MECANISME

- ADRESSE DE L'AUTEUR

19 avenue Gustav V  
14110 CONDE SUR NOIREAU