

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la recherche Scientifique

Université de Sidi Bel Abbès

Faculté de médecine Taleb Mourad

Laboratoire de recherche en Environnement et Santé

Service Médecine du Travail



Mémoire de fin d'études de médecine de travail

Exposition environnementale et professionnelle et les syndromes lymphoprolifératifs

Présenté par : Dr Lot Imane

Encadré par : Pr Beghdadli .B

Sous la direction de : Pr Ghomari .O

Septembre 2023

Remerciement

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Professeur **Ghomari .O** pour la qualité de son enseignement, ses conseils et son intérêt incontestable qu'il porte à tous les résidents.

Mes sincères remerciements s'adressent au professeur **Beghedadli .B** mon encadrant pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je remercie aussi mes professeurs, mes maitres assistants et tous mes collègues les résidents et le personnel paramédical

On n'oublie pas d'associer à nos remerciements tout le personnel du service d'hématologie spécialement: Professeur **Benlazar**.

Je tiens enfin à remercier tous ceux qui ont collaborés de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Table des matières :

Remerciement.....	2
Table des matières :	3
Liste des tableaux :	5
Liste des abréviations :	6
Résumé.....	1
Abstract	2
Partie théorique :	3
1 DEFINITION :	3
2 EPIDEMIOLOGIE :	3
3 CLASSIFICATION OMS DES HEMOPATHIES MALIGNES.....	3
4 LES SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS :	7
4.1 LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS :	7
4.1.1 Facteurs étiologiques des LNH	7
4.1.2 Epidémiologie	8
4.1.3 Circonstances diagnostiques	8
4.1.4 Diagnostic positif	8
4.1.5 Les principaux types de lymphome non hodgkin[2]	8
4.1.6 Bilan d'extension et évaluation des comorbidités	10
4.1.7 Examens complémentaires	10
4.1.8 Biologie et biopsie ostéomédullaire.....	10
4.1.9 Imagerie.....	11
4.1.10 Bilan préthérapeutique, évaluation des comorbidités.....	11
4.1.11 Classifications pronostiques	11
4.1.12 Traitement de premier ligne	11
4.1.13 Critères de réponse au traitement.....	13
4.1.14 Surveillance a long terme.....	14
4.2 LE MYELOME MULTIPLE :	14
4.2.1 Epidémiologie connue du MM :	14
4.2.2 Les facteurs de risque :	15
4.2.3 Pathogenèse	15
4.2.4 Clinique.....	15
4.2.5 Diagnostic	16
4.2.6 Variantes cliniques :	17

4.2.7	Traitement.....	18
4.2.8	Thérapies initiales.....	18
4.2.9	Traitement de la rechute.....	19
4.2.10	Immunothérapie.....	19
4.2.11	Thérapies ciblées.....	19
4.2.12	Effets secondaires et paramètres à surveiller.....	19
4.3	LEUCUEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE :	20
4.3.1	Epidémiologie.....	20
4.3.2	Facteurs de risque.....	20
4.3.3	Critères diagnostiques :	21
4.3.4	Classifications de Rai et de Binet.....	22
4.3.5	Critères pronostiques :	23
4.3.6	Bilan préthérapeutique :	23
4.3.7	Indication thérapeutique :.....	23
4.3.8	Traitement :	23
5	LES FACTEURS DE RISQUE :	24
5.1	Extraprofessionnelles.....	24
5.2	Les facteurs d'exposition environnementale et professionnelle.....	25
5.2.1	Les pesticides.....	25
5.2.2	Solvants organiques.....	28
5.2.3	Radiations ionisantes.....	30
5.2.4	Formaldéhyde.....	31
5.2.5	Champs électromagnétiques.....	31
5.2.6	Radiofréquences.....	32
5.2.7	Contact d'animaux.....	32
5.3	RECONNAISSANCE EN MALADIES PROFESSIONNELLES :	33
	PARTIE PRATIQUE :	35
6	PROBLEMATIQUE :	35
7	MATERIEL ET METHODES :	36
8	RESULTATS.....	37
9	DISCUSSION.....	41
10	CONCLUSION :	47
	ANNEXE 1.....	47
	BIBLIOGRAPHIE :	48

Liste des tableaux :

Tableau 1: Classification OMS des hémopathies malignes	4
Tableau 2: International Prognostic Index (IPI)	11
Tableau 3: Score de Deauville	13
Tableau 4: Score pronostique international (ISS 2005)	16
Tableau 5: Classification du myélome multiple selon Durie et Salmon	16
Tableau 6: Le système de score de Matutes/Moreau	21
Tableau 7: Classification de Rai	22
Tableau 8: classification de Binet	22
Tableau 9: Classification Labelling and Packaging of Substances and Mixtures	25
Tableau 10: Catégories du Centre international de recherche sur le cancer	25
Tableau 11: Principales familles de pesticides	26
Tableau 12 : tableau n°4 de maladie professionnelle:	32
Tableau 13: Tableau n° 6 de maladie professionnelle affections provoquées par les rayonnements ionisants	33
Tableau 14 : Tableau no 59 du régime agricole: hémopathies malignes provoquées par les pesticides.	34
Tableau 15: Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude	37
Tableau 16: Moyenne d'âge pour chaque type d'hémopathies malignes	38
Tableau 17: Moyenne d'âge du patient lors de diagnostic de la maladie	38
Tableau 18: Type de maladie selon le sexe	38
Tableau 19: Habitudes de vie chez les cas et les témoins (Odd ratio brut)	39
Tableau 20: Distance de l'habitat par rapport à une ferme	39
Tableau 21: Les professions de la population d'étude	40
Tableau 22: Caractéristiques professionnelles chez les cas et les témoins (Odd ratio brut)	41

Liste des abréviations :

ADP : Adénopathie

AGRICAN : Activités agricoles et risque de cancers chez les affiliés du régime agricole

ASCT : Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

BOM : Biopsie ostéomédullaire

CEM : Champs électriques et magnétiques

CHOP : Polychimiothérapie à base d'anthracyclines

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

CLP : Classification Labelling and Packaging of Substances and Mixtures

CMF : Cytométrie de flux

CNAP : Cancer dans la population agricole norvégienne

CRP : Protéine C réactive

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

EBV : virus d'Epstein-Barr

EMA : Agence européenne des médicaments

FDA : Administration des aliments et des médicaments

FDR : Facteur de risque

FISH : hybridation in situ par fluorescence

HDAC : Inhibiteurs des histones désacétylases

HM : Hémopathie Maligne

IMiD : Agents immunomodulateurs

IPI : Index pronostique international

ISS : Score pronostique international

IWCLL: critères de l'international workshop on CLL

LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules

LDH : Lactates déshydrogénases

LF : lymphomes folliculaire

LH : Lymphome hodgkinien

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LNH : Lymphome non hodgkinien

LZM : Lymphomes de la zone marginale

MALT : Lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses

MGUS : Gammopathie monoclonale designification indéterminée

MM : Myélome multiple

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PI : Inhibiteurs du protéasome

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

TEP : Tomographie par émission de positons

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Résumé

Introduction : L'incidence mondiale des hémopathies malignes est en augmentation permanente ces dernières décennies sans causes bien identifiées, surtout en milieu agricole d'où la suspicion des facteurs de risque potentiellement environnementaux liés aux habitudes de vie ou à l'activité professionnelle. L'objectif de cette étude était de déterminer les facteurs de risque environnementaux et professionnels des syndromes lymphoprolifératifs, type lymphome non hodgkin (LNH), myélome multiple (MM) et leucémie lymphoïde chronique (LLC). Ces hémopathies sont reconnues en maladie professionnelle en France.

Méthode : Il s'agit d'une étude analytique type cas-témoin réalisée de janvier à juillet 2023. Les cas sont des sujets atteints d'hémopathies malignes type LNH, MM et LLC âgés de plus de 18 ans confirmés histologiquement et suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Sidi Bel Abbès. Les témoins sont des sujets fréquentant le service de médecine du travail et indemnes de toute hémopathie maligne.

Résultats : Au total 129 sujets ont été inclus dans notre étude (46 cas et 83 témoins), ayant un âge moyen de 62,20 ans, avec une prédominance masculine. Le MM a été retrouvé majoritairement (22 cas) suivi par LNH (19 cas) et LLC (5 cas). Les facteurs de risque retrouvés ayant une relation statistiquement significative avec les syndromes lymphoprolifératifs étaient : habitat rural OR= 2,58 (IC95% : 1,230-5,432) ; P=0,011), les travailleurs dans les cultures céréales avec un OR=3,016(IC95% :1,062-8,568) ; P=0,032, et un risque fortement significatif pour l'élevage des bovins et ovins (OR=4,804(IC95% :1,389-16,615) ; P=0,008).

Conclusion : Ces résultats sont préliminaires vu l'effectif réduit et ne peuvent être pris en considération que si l'étude se poursuit pour augmenter l'effectif et donc la force statistique des résultats. Ils montrent un lien significatif avec l'exposition l'habitat en milieu rural, la culture de céréale, et l'élevage d'animaux domestiques. Les hémopathies malignes sont sous diagnostiquées d'où la nécessité des études supplémentaires à grande échelle pour mieux évaluer cette relation de causalité afin de les faire reconnaître en maladie professionnelle en Algérie.

Abstract

Introduction: The incidence of haematological malignancies has been rising steadily over the last few decades without any clearly identified causes, especially in agricultural settings, hence the suspicion of potentially environmental risk factors linked to lifestyle habits or professional activity. The aim of this study was to determine the environmental and occupational risk factors for lymphoproliferative syndromes such as non-Hodgkin's lymphoma (NHL), multiple myeloma (MM) and chronic lymphocytic leukaemia (CLL). These haemopathies are recognised as occupational diseases in France.

Method: This is an analytical case-control study conducted from January to July 2023. Cases were subjects with histologically confirmed haematological malignancies of the NHL, MM and CLL types over 18 years of age followed up in the haematology department of the Sidi Bel Abbès University Hospital. The controls were subjects attending the occupational medicine department and free of any haematological malignancy.

Results: A total of 129 subjects were included in our study (46 cases and 83 controls), with a mean age of 62.20 years and a predominance of males. MM was found in the majority (22 cases), followed by NHL (19 cases) and CLL (5 cases). The risk factors found to have a statistically significant relationship with lymphoproliferative syndromes were: rural habitat OR= 2.58 (IC95% : 1.230-5.432); P=0.011), workers in cereal crops with an OR=3.016(IC95% :1.062-8.568);P=0.032, and a highly significant risk for cattle and sheep rearing (OR=4.804(IC95% :1.389-16.615);P=0.008).

Conclusion: These results are preliminary, given the small number of participants, and can only be taken into consideration if the study is continued in order to increase the number of participants and hence the statistical strength of the results. They show a significant link with exposure to living in a rural environment, growing cereals and keeping domestic animals. Haematological malignancies are under-diagnosed, hence the need for further large-scale studies to better assess this causal relationship with a view to having them recognised as occupational diseases in Algeria.

Partie théorique :

1 DEFINITION :

Une hémopathie maligne (HM) est un **cancer** des tissus **hématopoïétiques** caractérisé par un trouble de la multiplication et de la **différenciation** des cellules d'une lignée sanguine[1].

Ce terme rassemble donc un groupe hétérogène de cancers des cellules sanguines et de leurs précurseurs. Parmi celles-ci, on distingue les leucémies, les lymphomes et les syndromes myélodysplasiques[1].

2 EPIDEMIOLOGIE :

- Aux États-Unis une personne chaque trois minutes environ reçoit un diagnostic de leucémie, de lymphome ou de myélome[2].

- On estime à 186 400 le nombre total de personnes aux États-Unis qui ont un diagnostic de leucémie, de lymphome ou de myélome en 2021.

- Les nouveaux cas de leucémie, de lymphome et de myélome représenter 9,8 % des 1898160 nouveaux cas de cancer diagnostiqué aux États-Unis en 2021[3].

- En Europe, la leucémie d'origine professionnelle est globalement estimée à 5 %[4]

- Pour la France métropolitaine 45 000 le nombre total de nouveaux cas d'hémopathies malignes en 2018, soit 12% de l'ensemble des cancers 25 000 chez l'homme et 20 000 chez la femme[5] .

- La moyenne d'âge au diagnostic pour l'ensemble des hémopathies est à 64 ans[1]

- En 2006, la Ligue contre le cancer estimait, qu'en France, environ 10 % des leucémies sont d'origine professionnelle (soit 200 cas par an environ).

Prévalence :

On estime à 1 519 907 le nombre de personnes aux États-Unis (2021) qui vivent avec une leucémie, un lymphome, un myélome, un syndrome myélodysplasique (SMD) ou un néoplasme myéloprolifératif (NMP) ou qui sont en rémission[3].

Mortalité :

Ces maladies représente environ 9,5 % des décès par cancer en 2021, sur la base d'un total estimé de 608 570 décès par cancer[3]

En général, dans les pays occidentaux, l'incidence globale des hématologiques malignes semble augmenter, mais il est très difficile de décrire de manière cohérente et uniforme leur comportement épidémiologique[6] , France dénombre 14 040 en 2016 soit 9% des décès par cancers[5]

3 CLASSIFICATION OMS DES HEMOPATHIES MALIGNES

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié, en 2016, une révision de la classification des tumeurs du tissu lymphoïde et du tissu hématopoïétique établie en 2008. (**Tableau 1**)

Cette dernière permettant de mieux caractériser et individualiser les différents sous-types de lymphomes[7, 8].

Tableau 1: Classification OMS des hémopathies malignes

Syndromes lympho-prolifératifs	Proliférations lymphoïdes B matures	<ul style="list-style-type: none"> - Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire - Lymphocytose B monoclonale - Leucémie polylmphocytaire B - Lymphome splénique de la zone marginale - Leucémie à tricholeucocytes - Leucémie/lymphome B splénique non classable - Lymphome lymphoplasmocytaire - Maladie de Waldenström - Gammopathie monoclonale de signification indéterminée de type IgM - Maladie des chaînes lourdes μ - Maladie des chaînes lourdes α - Gammopathie monoclonale de signification indéterminée de type IgG/A - Myélome multiple - Plasmocytome solitaire osseux - Plasmocytome extra-osseux - Maladies des dépôts d'immunoglobulines - Lymphome de la zone marginale extraganglionnaire de type MALT - Lymphome ganglionnaire de la zone marginale - Lymphome folliculaire - Lymphome folliculaire de type pédiatrique - Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement IRF4 - Lymphome primitif cutané de type centrofolliculaire - Lymphome à cellules du manteau - Lymphome diffus à grandes cellules B non spécifique - Lymphome diffus à grandes cellules B riche en cellules T/histiocytes - Lymphome diffus à grandes cellules B primitif du système nerveux central - Lymphome diffus à grandes cellules B primitif cutané de type jambe - Lymphome diffus à grandes cellules B EBV+ non spécifique - Ulcère cutané-muqueux EBV+ - Lymphome diffus à grandes cellules B associé à une inflammation chronique - Granulomatose lymphomatoïde - Lymphome diffus à grandes cellules B primitif du médiastin (thymus) - Lymphome diffus à grandes cellules B intravasculaire - Lymphome diffus à grandes cellules B ALK positif - Lymphome plasmablastique æ Lymphome primitif des séreuses - Lymphome diffus à grandes cellules B HHV8, non spécifique* - Lymphome de Burkitt æ Lymphome de type Burkitt avec anomalie 11q* - Lymphome B de haut grade avec réarrangement MYC et BCL2 et/ou BCL6 - Lymphome B de haut grade, non spécifique - Lymphome B de haut grade avec aspects intermédiaires entre lymphome diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin
	Proliférations lymphoïdes T et NK matures	<ul style="list-style-type: none"> - Leucémie polylmphocytaire T - Leucémie à lymphocytes T granuleux - Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK

		<ul style="list-style-type: none"> - Leucémie agressive à cellules NK - Lymphome T systémique EBV+ de l'enfant - Syndrome lymphoprolifératif T de type vacciniforme - Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte (HTLV-1+) - Lymphome à cellules T/NK extraganglionnaire de type nasal - Lymphome T associé à une entéropathie - Lymphome T intestinal monomorphe épidermotrope - Syndrome lymphoprolifératif à cellules T indolent du tube digestif - Lymphome T hépato-splénique - Lymphome T sous-cutané de type panniculite - Mycosis fongoïde - Syndrome de Sézary - Syndromes lymphoprolifératifs primitifs cutanés CD30+ - Lymphome primitif cutané à cellules T γ/δ - Lymphome primitif cutané agressif à cellules T cytotoxiques CD8+ épidermotrope - Lymphome primitif cutané auriculaire à cellules T CD8+ - Lymphome primitif cutané à cellules T CD4+ de taille petite ou intermédiaire - Lymphome T périphérique NOS - Lymphome T angio-immunoblastique - Lymphome à cellules T intrafolliculaire - Lymphome T périphérique ganglionnaire à phénotype TFH - Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK positif - Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK négatif - Lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire
	Lymphomes de Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire - Lymphomes de Hodgkin classique
	Proliférations lymphoïdes post-transplantation	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperplasie plasmocytaire post-transplantation - Mononucléose infectieuse post-transplantation - Hyperplasie folliculaire floride post-transplantation - Prolifération polymorphe post-transplantation - Prolifération monomorphe post-transplantation (B et T/NK) æ Lymphome de Hodgkin classique post-transplantation
	Proliférations histiocytaires et à cellules dendritiques	<ul style="list-style-type: none"> - Sarcome histiocytique - Histiocytose langerhansienne - Sarcome à cellules de Langerhans - Tumeur à cellules dendritiques de nature indéterminée - Sarcome à cellules dendritiques interdigitées - Sarcome à cellules dendritiques folliculaires - Tumeur à cellules réticulaires fibroblastiques - Xanthogranulomatose juvénile disséminée - Maladie de Erdheim/Chester
Syndromes myélo-prolifératifs chroniques	Syndromes myéloprolifératifs	<ul style="list-style-type: none"> - Leucémie myéloïde chronique, BCR-ABL1–positive - Leucémie chronique à neutrophiles - Polyglobulie primitive - Myélofibrose primitive - Thrombocytémie essentielle - Leucémie chronique à éosinophiles, sans autre précision - Syndrome myéloprolifératif inclassable

	Mastocytose	<ul style="list-style-type: none"> - Mastocytose cutanée - Mastocytose systémique - Sarcome à mastocytes
	Syndromes-myélo/lymphoprolifératifs avec éosinophilie et anomalies de PDGFRA, PDGFRB, ou FGFR1, ou avec PCM1-JAK2	<ul style="list-style-type: none"> - Syndromes myélo/lymphoprolifératifs avec réarrangement PDGFRA - Syndromes myélo/lymphoprolifératifs avec réarrangement PDGFRB - Syndromes myélo/lymphoprolifératifs avec réarrangement FGFR1 - Syndromes myélo/lymphoprolifératifs avec réarrangement PCM1-JAK2
	Syndromes myélodysplasiques/myéoprolifératifs	<ul style="list-style-type: none"> - Leucémie myélomonocytaire chronique - Leucémie myéloïde chronique atypique, BCR-ABL1–négative - Leucémie myélomonocytaire chronique juvénile - Syndromes myélodysplasiques/myéoprolifératifs avec sidérobastes en couronne et thrombocytose - Syndromes myélodysplasiques/myéoprolifératifs inclassables
	Syndromes myélodysplasiques	<ul style="list-style-type: none"> - Syndromes myélodysplasiques avec dysplasie sur une seule lignée - Syndromes myélodysplasiques avec sidérobastes en couronne - Syndromes myélodysplasiques avec sidérobastes en couronne et dysplasie sur une seule lignée - Syndromes myélodysplasiques avec sidérobastes en couronne et dysplasie multilignée - Syndromes myélodysplasiques avec dysplasie multilignée - Syndromes myélodysplasiques avec excès de blastes - Syndromes myélodysplasiques avec del (5q) isolée - Syndromes myélodysplasiques inclassables - Cytopénies réfractaires de l'enfant
Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)	Leucémie/Lymphome lymphoblastique B	<ul style="list-style-type: none"> - Leucémie/Lymphome lymphoblastique B, sans autre précision - Leucémie/Lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes
	Leucémie/Lymphome lymphoblastique T	<ul style="list-style-type: none"> - Leucémie lymphoblastique à précurseur T précoce - Leucémie/Lymphome lymphoblastique à cellules Natural Killer (NK)
Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)	Leucémies aiguës myéloïdes et maladies apparentées	<ul style="list-style-type: none"> - Leucémie aiguë avec anomalie cytogénétique récurrente - Leucémie aiguë myéloïde avec anomalies en relation avec une myélodysplasie - Maladies myéloïdes en rapport avec un traitement - Leucémie aiguë myéloïde sans autre précision - Sarcome myéloïde - Prolifération myéloïde liée au syndrome de Down

	Leucémies aiguës de lignage ambigu	<ul style="list-style-type: none"> - Leucémie aiguë indifférenciée - Leucémie aiguë de phénotype mixte avec t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 - Leucémie aiguë de phénotype mixte avec t(v;11q23.3); MLL réarrangé æ Leucémie aiguë de phénotype mixte, B/myéloïde, sans autre précision - Leucémie aiguë de phénotype mixte, T/myéloïde, sans autre précision
--	------------------------------------	---

Mais principalement les hémopathies malignes sont représentées par les lymphomes(hodgkinien et non hodgkinien) les myélomes, les leucémies aiguës (myéloblastiques ou lymphoblastiques), la leucémie lymphoïde chronique (LLC), les néoplasies myéloprolifératives chroniques et les syndromes myélodysplasiques[9]

4 LES SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS :

Les syndromes lymphoprolifératifs sont des hémopathies malignes du tissu lymphoïde, sont des proliférations monoclonales de cellules lymphoïdes de phénotypes B (95%) ou T (5%) matures au sein du tissu lymphoïde, les **principalement** 3 grands groupes :

- Leucémie lymphoïde chronique (LLC) et autres leucémies chroniques
- Myélome multiple (MM) et autres gammopathies monoclonales
- Lymphome hodgkinien (LH) et non hodgkinien (LNH)

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le myélome multiple (MM) sont les entités les plus fréquemment rencontrées au sein des hémopathies lymphoïdes. Depuis une trentaine d'années, la prévalence de ces pathologies a augmenté en France mais aussi dans la plupart des pays industrialisés.

4.1 LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS :

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) correspond à un groupe hétérogène des hémopathies lymphoïdes caractérisées par une infiltration à point de départ ganglionnaire ou extra-ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes et monoclonales issues soit de la lignée B soit de la lignée T, Son incidence n'a cessé d'augmenter ces dernières années, à l'échelle mondiale, plus de 280000 nouveaux cas, compte chaque année, parmi les quels les lymphomes diffus à grande cellule B sont les plus répandus.

Ils sont le plus souvent ganglionnaires mais peuvent également apparaître dans un autre organe comme l'estomac, l'intestin, la peau ou le cerveau (lymphome extra-ganglionnaire). la survie dépend du type de lymphome[5, 10]

4.1.1 Facteurs étiologiques des LNH

Les augmentations d'incidence des LNH ne s'expliquent qu'en partie par l'évolution démographique (croissance et vieillissement de la population) et l'amélioration des techniques diagnostiques. De ce fait, l'implication de facteurs environnementaux, notamment professionnels, est fortement suspectée à côté des facteurs familiaux et de susceptibilité génétique[11].

Anomalies du système immunitaire : Les déficits immunitaires congénitaux tels que la maladie de Wiskott Aldrich et l'Ataxie télangiectasie favorisent l'apparition de lymphome. La maladie de Gougerot-Sjögren provoque le LNH des glandes salivaires et la thyroïdite de Hashimoto favorise le LNH des glandes thyroïdes. Le traitement par les immunosuppresseurs lors des greffes d'organes ou d'une maladie autoimmune favorise l'apparition des LNH.

Facteurs viraux : Le virus d'Epstein Barr (EBV) infeste les lymphocytes B, il se rencontre lors du LNH de Burkitt ; le rétrovirus humain des lymphomes T de l'adulte (HTLV-1) est incriminé dans les LNH de phénotype T de l'adulte, le VIH se voit lors du LNH du SIDA ainsi que le virus de l'hépatite C

Facteurs bactériens: L'hélicobacter pylori retrouvée dans les gastrites et les ulcères gastro-duodénaux est souvent associée aux LNH de l'estomac.

Facteurs environnementaux : les pesticides, les dioxines et les produits pétrochimiques sont souvent incriminés dans la genèse des LNH.

4.1.2 Epidémiologie

L'incidence des LNH est en augmentation ils deviennent le 5ème cancer dans l'ordre d'incidence des cancers, en France métropolitaine, 22 000 nouveaux cas de lymphomes non hodgkiniens ont été estimés en 2018. et l'analyse par type de LNH montre qu'il s'agit plus précisément, des lymphomes folliculaires, des lymphomes diffus à grandes cellules B, des lymphomes à cellules du manteau et des lymphomes de la zone marginale qui totalisent 78% les lymphomes non hodgkiniens[5]

Le taux de survie relative à 5 ans des personnes atteintes de LNH est passé de 31 % chez les Blancs entre 1960 et 1963 (seules données disponibles) à 75,1 % toutes races confondues entre 2010 et 2016. Le taux de survie relative à 5 ans est de 84,7 % pour toutes les personnes atteintes de LNH qui avaient moins de 45 ans au moment du diagnostic[3].

4.1.3 Circonstances diagnostiques

La présentation clinique des LNH est variée, la plus fréquente étant la découverte d'adénopathie (ADP). Unique (plutôt ferme, non inflammatoire, supra centimétrique et évoluant depuis plus d'un mois) ou de polyadénopathies superficielles et/ou profondes.

Elles peuvent être associées à des signes généraux non spécifiques tels que de la fièvre, des sueurs nocturnes, une perte de poids de plus de 10 % en moins de six mois, une asthénie.

Toutefois, puisque le LNH peut impliquer n'importe quel organe, les symptômes peuvent imiter un large éventail d'autres pathologies et le diagnostic peut être long et difficile[2].

4.1.4 Diagnostic positif

Une cytoponction ganglionnaire est évocatrice mais insuffisante pour porter un diagnostic ; celui-ci repose sur l'examen anatomopathologique indispensable d'une biopsie tissulaire ou ganglionnaire.

4.1.5 Les principaux types de lymphome non hodgkin[2]

Lymphome B diffus à grandes cellules

Il s'agit du LNH le plus fréquent, c'est un lymphome agressif d'évolution spontanée rapidement mortelle mais caractérisés par une grande chimiosensibilité.

Le pronostic repose sur un index pronostique international (IPI) fondé sur l'état général, l'âge, les lactates déshydrogénases (LDH), le stade d'Ann Arbor et le nombre de sites extraganglionnaires [12]

Lymphome de Burkitt

Le lymphome de Burkitt est le lymphome B le plus agressif puisque son temps de doublement tumoral est très court (environ 24 heures).

Le lymphome de Burkitt est lié à l'activation constitutive du protooncogène *c-MYC* situé en 8q24 et codant pour la protéine MYC qui intervient dans la régulation du cycle cellulaire, la différenciation cellulaire, l'apoptose. Cette anomalie est reliée à une infection par le virus EBV[13] .

Le lymphome de Burkitt dit « endémique » survient essentiellement dans les zones endémiques pour le virus EBV (Afrique équatoriale, Papouasie-Nouvelle-Guinée); il touche surtout les enfants et les adultes jeunes. Il est fréquent aussi chez les patients séropositifs pour le VIH et chez les patients immunodéprimés. L'atteinte initiale peut se localiser au niveau du mésentère, de l'ovaire, du testicule, du rein, du sein, puis se propager aux ganglions lymphatiques, à la rate.

La symptomatologie du lymphome de Burkitt est donc aspécifique, et peut imiter une occlusion intestinale ou une appendicite[14] . Le haut risque d'atteinte méningée justifie des thérapeutiques spécifiques.

Lymphome folliculaire

Il s'agit de la forme la plus fréquente des lymphomes indolents. mais avec un risque de récurrence élevé. L'IPI a été adapté aux lymphomes folliculaires avec la définition du *follicular lymphoma* IPI (FLIPI)[15] permettant d'apprécier la survie globale.

Lymphomes de la zone marginale

Représentant moins de 20 % des LNH, ils regroupent les LNH du MALT, les LNH spléniques de la zone marginale et les lymphomes ganglionnaires de la zone marginale. Ils partagent des caractéristiques physiopathologiques, morphologiques et cytogénétiques communes. Le rôle d'une stimulation antigénique chronique semble important, soit par un auto-antigène (dans des maladies comme le syndrome de Goujerot-Sjögren, la thyroïdite de Hashimoto), soit par un micro-organisme bactérien (*H. pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *C. jejuni*, *C. psittaci*) ou viral (hépatite C). Les lymphomes de la zone marginale (LZM) se caractérisent souvent par une atteinte médullo-sanguine. L'analyse morphologique (aspect de lymphocytes villeux), l'immunophénotypage (cellules exprimant de façon inconstante le CD5, score de Matutes à 3 ou moins), l'analyse génétique (trisomie 3, anomalies 7q, translocations impliquant les chromosomes 1, 3, 11, 14, 18) permettent de faire le diagnostic. Le bilan d'extension est orienté par la symptomatologie

Lymphome à cellules du manteau

Ils sont rares (moins de 6 % des LNH) et se présentent souvent à un stade disséminé, maladie difficile à traiter avec de fréquentes atteintes extraganglionnaires (atteinte digestive classique de polyposse lymphomatoïde disséminée sur tout le tube digestif, atteinte médullo-sanguine, etc.). En cas d'atteinte médullo-sanguine, un immunophénotypage des cellules tumorales circulantes oriente le diagnostic. L'atteinte méningée est exceptionnelle. Au terme de ce bilan, peut être calculé l'IPI du

LNH du manteau (MIPI) associant l'âge, le taux de LDH, le *performans status* (PS) et la leucocytose[16].

Lymphomes T et NK

Les lymphomes T et NK représentent environ 1400 cas par an en France. Il existe de nombreux sous-types, le plus fréquent (26 % des cas) étant le *peripheric T-cell-non other specified* (PTCL-NOS) dit « sans autre spécification »[17]

Les autres types de LNH T périphériques, à présentation essentiellement ganglionnaire (60 % des cas) sont selon la nouvelle classification OMS 2016:

- les lymphomes à cellules T d'origine folliculaire T helper (TFH) dont la principale entité est le lymphome T angio- immunoblastique
- les lymphomes T anaplasiques à grandes cellules CD30+
- les lymphomes T associés aux prothèses mammaires[18].

D'autres lymphomes T ont une présentation principalement extraganglionnaire (40 % des cas), comme:

- les lymphomes T associés aux entéropathies
- les lymphomes T $\gamma\delta$ -hépatospléniques
- les lymphomes T/NK de type nasal.

4.1.6 Bilan d'extension et évaluation des comorbidités

L'interrogatoire rechercher les comorbidités pouvant limiter la prise en charge thérapeutique, ainsi que des facteurs de risque de LNH. Il permet également de préciser le retentissement de la maladie sur l'état général[2]

L'examen clinique permet d'évaluer l'atteinte de chacune des aires ganglionnaires et de rechercher une hépato-splénomégalie. L'examen oto-rhino-laryngologique (ORL), du système nerveux, de la peau et du cuir chevelu est systématique, de même que la palpation des testicules.

4.1.7 Examens complémentaires

4.1.8 Biologie et biopsie ostéomédullaire

L'évaluation biologique doit comporter un hémogramme (recherche de cytopénies, de cellules lymphomateuses circulantes), une évaluation de la fonction rénale et hépatique, un bilan inflammatoire (protéine C réactive [CRP]), une électrophorèse sanguine des protéines, des marqueurs de masse tumorale (β 2-microglobuline et surtout LDH) et les sérologies virales (VIH, virus des hépatites B [VHB] une réactivation d'une hépatite B est possible sous immunochimiothérapie et justifie un traitement antiviral prophylactique et hépatite C) Les bilans prétransfusionnel (groupage ABO avec phénotypage étendu) et d'hémostase [2].

L'examen anatomopathologique de la biopsie ostéoméduleuse (BOM) permet de rechercher une atteinte médullaire pour préciser le stade d'extension mais aussi de s'assurer de sa normalité avant de recueillir les cellules souches sanguines en vue d'autogreffe.

4.1.9 Imagerie

La tomographie par émission de positons (TEP) couplée au scanner (TEP-scan) : permettant de rechercher une atteinte médullaire, conduit à diminuer les indications de ce geste qui peut être douloureux [2]. Une TEP au F-fluoro-désoxy-glucose (FDG) couplée au scanner est l'examen le plus utile[2].

4.1.10 Bilan préthérapeutique, évaluation des comorbidités

Le bilan préthérapeutique outre le bilan biologique sus cite doit comprendre une évaluation cardiaque en cas d'utilisation d'anthracyclines[2].

4.1.11 Classifications pronostiques

L'index pronostique internationalement reconnu pour l'étude des LNH agressifs est l'IPI. Il repose sur cinq facteurs: l'âge, l'indice d'activité OMS (score ECOG), le stade d'Ann Arbor, le nombre de sites extra-ganglionnaires et le taux de LDH (Tableau 2)[19].

Tableau 2:International Prognostic Index (IPI)

Âge	< 60 ans	0
	≥ 60 ans	1
Index OMS	0-1	0
	2-4	1
Stade selon Ann Arbor	I-II	0
	III-IV	1
Nombre de sites extraganglionnaires	≤ 1 site	0
	> 1 site	1
LDH (lactate déshydrogénase)	≤ normale	0
	> normale	1

La somme des points attribués est en corrélation avec les groupes à risque suivants :

- Faible risque (0-1 points) - survie à 5 ans de 73 %
- Risque faible-intermédiaire (2 points) - survie à 5 ans de 51 %
- Risque intermédiaire-élevé (3 points) - survie à 5 ans de 43 %
- Risque élevé (4-5 points) - survie à 5 ans de 26 %

4.1.12 Traitement de premier ligne

Principaux protocoles de chimiothérapie du traitement des lymphomes non hodgkiniens. le développement important ces dernières années des thérapies ciblées à modifier les schémas classiques de prise en charge.

- Lymphome B diffus à grandes cellules

Le traitement de référence de première ligne du LBDGC comporte une immunochimiothérapie associant un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab [R]) et une polychimiothérapie à base d'anthracyclines (CHOP) ou plus intensive de type anthracycline, cyclophosphamide, vindesine, bléomycine, prednisone (ACVBP).

La stratégie thérapeutique actuelle repose sur six cures de R-CHOP pour les patients présentant une maladie localisée et un score IPI à 0.

Chez les patients jeunes, c'est-à-dire pouvant recevoir un traitement agressif, une intensification par autogreffe de cellules souches peut être proposée en première réponse complète pour les patients ayant un score IPI avancé (deux ou trois facteurs). Les données de la TEP-TDM à deux cures devraient permettre d'adapter la stratégie thérapeutique pour ne proposer une autogreffe qu'aux patients en réponse insuffisante après les deux premières cures d'immunochimiothérapie[20].

- Lymphome de Burkitt

La chimiothérapie de référence est méthotrexate, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, prednisone et rituximab (R-COPADEM) permet d'obtenir une survie globale de 70 à 80 % [21].

- Lymphome folliculaire

En cas de lymphome disséminé, sans critère de forte masse tumorale mais avec un retentissement clinique important, une courte immunothérapie par anticorps anti-CD20 peut être envisagée

Si l'un de ces critères est présent, le traitement recommandé en France repose sur l'association chimiothérapie et rituximab, suivi d'un entretien par rituximab (par voie intraveineuse ou sous-cutanée) pendant deux ans. En effet, quatre essais cliniques randomisés ont montré que cette association augmentait la survie sans progression et la survie globale.

Plus récemment, les thérapies ciblées notamment des immunomodulateurs (par exemple légalidomide), a permis d'évaluer leur association en première ligne et en rechute avec des anticorps anti-CD20 (rituximab et obinutuzumab). Les premiers résultats de ces associations « chemofree » semblent donner des résultats comparables à l'immunochimiothérapie.

- Lymphome à cellules du manteau

Le pronostic a été très nettement amélioré ces dernières années grâce à la démonstration de l'intérêt de l'aracytine dans la chimiothérapie initiale, et du rituximab en association à la chimiothérapie initiale mais aussi en maintenance. Chez les patients de moins de 65 ans, l'autogreffe de cellules souches sanguines doit être proposée[22].

- Lymphome de la zone marginale

Pour les LNH de MALT de stade localisé où un pathogène a été mis en évidence, une antibiothérapie peut permettre l'éradication du LNH. La réponse est souvent lente et l'évaluation ne doit pas être faite trop rapidement après le traitement. En cas d'échec, un traitement local (chirurgie,

radiothérapie) est possible, souvent supplanté par les traitements généraux utilisés dans les stades disséminés (agents alkylants, analogues des purines, anticorps monoclonaux anti-CD20).

La prise en charge des LZM spléniques peut être une simple surveillance si la splénomégalie est modérée et si le patient est asymptomatique; en cas d'évolution, la splénectomie peut être envisagée, notamment en cas de cytopénie liée à la splénomégalie; l'alternative est une immunochimiothérapie, notamment rituximab et chlorambucil ou bendamustine.

En cas de LNH de la zone marginale ganglionnaires l'association rituximab et CHOP est recommandée.

- Lymphomes T/NK

Il n'existe pas de traitement standard pour les patients atteints d'un lymphome T dont le pronostic est encore réservé. Le schéma classique associe une chimiothérapie de type CHOP. Plusieurs études ont montré un bénéfice à la réalisation d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques en rémission dans les cas de lymphomes T périphériques.

4.1.13 Critères de réponse au traitement

L'évaluation de la réponse au traitement repose sur la clinique: régression du syndrome tumoral, disparation des signes généraux et l'imagerie.

Le scanner couplé à la TEP réalisé en fin de traitement est le meilleur indicateur de la survie sans maladie et est devenu l'examen standard permettant d'affirmer la rémission complète dans les lymphomes agressifs et les lymphomes folliculaires.

La définition de la réponse repose sur le score de Deauville (Tableau 3). Les études sur le LBDGC et le lymphome folliculaire ont démontré qu'un score inférieur ou égal à trois devrait être la définition de la rémission complète[23].

Tableau 3: Score de Deauville

Score		Résultat	Catégorie
1	Absence de fixation supérieure au bruit de fond	TEP négatif	1 Réponse métabolique complète
2	Fixation inférieure au médiastin	TEP négatif	1 Réponse métabolique complète
3	Fixation supérieure au médiastin mais inférieure au foie	TEP négatif	1 Réponse métabolique complète
4	Fixation modérée comparée à la fixation du foie	TEP positif	2 Réponse métabolique partielle
5	Augmentation prononcée de la fixation comparée à la fixation du foie	TEP positif	3 Absence de réduction significative ou apparition de nouvelles lésions

TEP: tomographie par émission de positons.

4.1.14 Surveillance a longue terme

La période d'aplasie entre chaque cure a souvent lieu à domicile et la surveillance du patient nécessite une collaboration étroite entre l'hématologue, le patient et son médecin traitant afin de reconnaître des signes de gravité pouvant nécessiter une hospitalisation (neutropénie fébrile, mucite sévère).

Le risque de rechute des lymphomes B diffus à grandes cellules est maximal lors des deux premières années suivant la fin du traitement. Actuellement, la survie globale des patients atteints de LBDGC est de 80 % à deux ans.

Pour les patients sans événement dans les deux ans suivant le diagnostic, la survie est comparable à celle d'une population contrôle (de même sexe et du même âge) non atteints de lymphomes.

La réévolution d'un lymphome folliculaire est moins rapide mais peut survenir malgré l'utilisation de traitement d'entretien par anticorps monoclonaux pendant 2 à 3 ans. Le suivi doit également prendre en compte les risques de toxicité à long terme (insuffisance cardiaque et anthracyclines, fibrose pulmonaire et bléomycine, tumeurs secondaires, syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës myéloïdes secondaires)[2].

Classification de l'OMS 2016 des lymphomes non hodgkiniens

Nous avons déjà détaillé cette entité en haut (partie classification des hémopathies malignes)[24].

4.2 LE MYELOME MULTIPLE :

Le myélome multiple (MM) est le second cancer hématologique le plus fréquent[25], cette affection est aussi appelée maladie de Kahler du nom du médecin autrichien Otto Kahler (1849-1893) qui le premier en publia la description en 1889[26].

Le myélome multiple est une affection caractérisée par l'expansion d'un clone lymphocytaire B à un stade terminal de la différenciation avec production d'une immunoglobuline monoclonale, comprend classiquement des lésions osseuses lytiques une infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse et la présence d'une immunoglobuline monoclonale (paraprotéine) habituellement décelée dans le sang et/ou dans les urines[27]

4.2.1 Epidémiologie connue du MM :

- L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes. Les trois-quarts des cas ont 65 ans ou plus au moment du diagnostic.[1]
- Les hommes présente 52% des personnes atteintes de myélome multiple / plasmocytome.
- L'incidence brute est d'environ 5442 nouveaux cas en 2018 en France. Cette entité représente 2% des cancers et 10 à 12% des hémopathies malignes, la survie nette standardisée entre 2005 et 2010 est de 54% à 5 ans[1]

En Algérie (2013), l'incidence annuelle est 0.98/100.000 habitants [28], avec une fréquence géographique inégalement distribuée 62% des patients au centre. 19% de la région d'Ouest et 19% de la région de l'Est[26]

Le taux de survie à 5 ans est de 76,8 % pour les personnes atteintes de myélome qui avaient moins de 45 ans au moment du diagnostic[3].

4.2.2 Les facteurs de risque :

En dehors d'une exposition à de fortes doses de radiations ionisantes, aucun facteur prédisposant n'a été clairement identifié [1]. Il existe des cas familiaux mais ces derniers sont exceptionnels[25].

Des facteurs environnementaux comme une exposition à des toxiques (pesticides, herbicides, engrais, colorants, pétrole et dérivés du pétrole) , Un lien avec l'herpès virus HHV-8 est possible[27].

4.2.3 Pathogénèse

L'origine du MM reste indéterminée, mais plusieurs études suggèrent que le développement d'un MM découle de plusieurs étapes incluant l'acquisition de plusieurs modifications structurales chromosomiques. Ces modifications chromosomiques comprennent des chromosomes surnuméraires (hyperdiploïdies), des amplifications ou délétions, ou des translocations souvent non balancées impliquant les gènes codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines (particulièrement IGH). Chaque anomalie chromosomique confère une présentation clinique et un pronostic particulier. Ces anomalies cytogénétiques sont systématiquement recherchées sur le prélèvement médullaire au diagnostic et permettent de mieux stratifier les traitements des patients[25]

Le MM est précédé par une gammopathie monoclonale[2]. En revanche, la présence d'une gammopathie monoclonale designification indéterminée (MGUS) présente chez 3-4% de la population générale, ne suffit pas à elle seule à déclencher un myélome multiple.

Les cellules cancéreuses dans le MM sont des plasmocytes monoclonaux qui se trouvent dans la moelle osseuse. Il s'agit de cellules de la lignée B au stade postgerminatif qui ont franchi les étapes de recombinaison des gènes codants pour les immunoglobulines, de «class switching» et d'hypermutation somatique, et qui sécrètent une immunoglobuline monoclonale appelée paraprotéine ou M-protéine. Le plus souvent, ces cellules ont un faible indice de prolifération, typiquement on détecte <1% de cellules tumorales synthétisant activement du DNA. Cette particularité cellulaire ajoutée à une importante et complexe interaction avec le microenvironnement de la moelle osseuse constitué par les cellules stromales normales, confère à ce type de cancer une sensibilité particulière à des traitements qui ne sont pas des cytostatiques conventionnels mais qui agissent en tant qu'immunomodulateurs sur l'angiogenèse ou les mécanismes de l'apoptose.

4.2.4 Clinique

À un stade précoce de la maladie la plupart des patients sont asymptomatiques. Dans ces cas la découverte d'un MM fait suite à un bilan biologique de routine avec par exemple une vitesse de sédimentation élevée ou directement de la mise en évidence d'un pic dans la fraction gamma à l'électrophorèse des protéines.

La symptomatologie d'un MM découle directement de l'atteinte d'un organe «cible». le plus fréquemment, le patient présente des douleurs osseuses, typiquement du rachis ou du gril costal. le MM se présente souvent également avec une atteinte rénale liée à la déposition de paraprotéines ou secondaire à une hypercalcémie.

Les symptômes peuvent alors se traduire par une inappétence et des nausées, une fatigue ou une faiblesse musculaire. L'anémie caractérise le diagnostic de MM dans environ 70% des cas[25].

Les patients peuvent également présenter une infection bactérienne au diagnostic. Une immunoparésie avec un effondrement des taux d'immunoglobulines fonctionnelles est fréquemment observée, prédisposant aux infections souvent sous forme de pneumonie ou d'infection des voies urinaires. Beaucoup plus rarement, le MM se présente par un syndrome d'hyperviscosité avec une

augmentation très importante du taux de protéines totales sériques et des symptômes de troubles visuels, de vertiges, de céphalées ou encore des saignements muqueux, etc.[25]

4.2.5 Diagnostic

Pour poser le diagnostic de MM, il est nécessaire et suffisant d'objectiver une infiltration médullaire plasmocytaire monoclonale $\geq 10\%$ et/ou une paraprotéine sérique ≥ 30 g/l.[25]

L'essentiel du diagnostic consiste à déterminer s'il s'agit d'un MM symptomatique ou asymptomatique. Est considéré comme MM symptomatique, un myélome présentant une atteinte d'organe cible abrégé selon l'acronyme «CRAB» (calcium, renal insufficiency, anemia or bone lesions). (Critères CRAB) :

- C : hyperCalcémie $> 2,75$ mmol/l ;
- R : insuffisance Rénale attribuable au myélome avec clairance < 40 ml/min ou créatininémie > 177 μ mol/l ;
- A : Anémie < 10 g/dl (anémie normochrome, normocytaire et arégénérative) ;
- B : atteinte osseuse (**Bone**) : lésion lytique visible en radiographie, scanner, *low dose scanner*, ou TEP-TDM.

D'autres atteintes «d'organe cible», plus rares, constituent également un critère diagnostique de myélome symptomatique:

- des infections bactériennes récurrentes (>2 épisodes en 12 mois)
- un syndrome d'hyperviscosité.

Le MM est caractérisé au moment du diagnostic par un stade tumoral. Le stade ISS (International Staging System) est universellement utilisé depuis 2005 et permet de stratifier simplement le pronostic de survie des patients (tableau 4)

Tableau 4: Score pronostique international (ISS 2005)

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	β_2 -microglobuline $< 3,5$ mg/l et Albumine > 35 g/l	β_2 -microglobuline $< 3,5$ mg/l et Albumine < 35 g/l ou $3,5$ mg/l $< \beta_2$ -microglobuline $< 5,5$ mg/l	β_2 -microglobuline $> 5,5$ mg/l
Survie médiane	62 mois	45 mois	29 mois

La classification selon ISS détermine 3 stades en tenant compte de deux variables, l'albumine et la beta-2-microglobuline, La classification anciennement utilisée selon Durie & Salmon décrite en 1975 reste souvent utilisée en parallèle car elle donne une bonne évaluation de l'étendue de la maladie (tableau 5)

Tableau 5: Classification du myélome multiple selon Durie et Salmon

Stade I	Myélome de faible masse tumorale Présence de tous les critères suivants : Hémoglobine > 10 g/dl
---------	---

	Calcémie < ou = 3 mmol/l Os normal ou un seul plasmocytome osseux Faible taux d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique < 50 g/l IgA sérique < 30 g/l Protéïnurie monoclonale < 4 g/24 h
Stade II	Myélome de masse tumorale intermédiaire Regroupe les myélomes multiples ne répondant ni aux critères de stade I, ni aux critères de stade III
Stade III	Myélome de forte masse tumorale Présence d'un ou plusieurs des critères suivants : Hémoglobine < 8,5 g/dl Calcémie > 3 mmol/l Atteinte ostéolytique multiple Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique > 70 g/l IgA sérique > 50 g/l protéïnurie monoclonale > 12 g/24 h

4.2.6 Variantes cliniques :

Myélome non sécrétant

L'absence d'immunoglobuline monoclonale est rare (1% des cas de myélome multiple).

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une immunoglobuline monotypique dans le cytoplasme des plasmocytes. «Smoldering myeloma» et myélome indolent

Ces entités caractérisent des patients asymptomatiques, présentant durant une longue durée une affection peu évolutive bien que les critères diagnostiques du myélome multiple soient réunis[27].

Leucémie à plasmocytes

Une plasmocytose dans le sang périphérique (>2 G/l ou >20% de la différenciation leucocytaire) peut être observée lors du diagnostic initial ou plus souvent au stade terminal d'un myélome multiple. La leucémie à plasmocytes serait plus fréquente dans les myélomes multiples à chaînes légères, à IgD ou IgE.

Plasmocytome osseux solitaire

Comme son nom l'indique, on se trouve en présence d'une lésion squelettique isolée, touchant par ordre de fréquence une vertèbre, une côte, la boîte crânienne, le bassin, un fémur, une clavicule ou une omoplate. Environ la moitié des cas évoluent en myélome multiple[27].

Plasmocytome extra-osseux

Dans 80% des cas, la lésion touche les voies respiratoires supérieures: pharynx, sinus et larynx, les atteintes des systèmes digestif, urinaire ou nerveux, des seins, des testicules, des parotides, des ganglions lymphatiques et de la peau sont plus rares.

Myélome multiple avec amyloïdose

Une amyloïdose primaire (amyloïde AL) complique 10–15% des myélomes multiples.

Myélome ostéosclérosant (POEMS Syndrome)

Une entité exceptionnelle, n'est qu'un élément d'un syndrome: POEMS = Polyneuropathie, Organomégalie (hépatosplénomégalie, adénopathies), Endocrinopathie (diabète, gynécomastie, atrophie testiculaire, impuissance), Modifications cutanées (hyperpigmentation, hypertrichose).

4.2.7 Traitement

Le MM est un cancer incurable, néanmoins la survie médiane dans la population globale excède 5 ans avec les thérapies actuelles. Sachant qu'un MM asymptomatique qui représente environ 20% des cas peut rester stable une longue période sans traitement, il n'y a pas actuellement d'indication à introduire un traitement jusqu'à progression. Les facteurs de risques de progression mis en évidence dans les études menées dès la fin des années 80 permettent d'identifier plusieurs paramètres dont 2 particulièrement importants [8]

a- Les indicateurs de masse plasmocytaire: concentration de paraprotéine, proportion d'infiltration médullaire.

b- Le ratio des chaînes légères libres sériques[25].

Des essais cliniques pour traiter les patients atteints de MM par l'utilisation des cellules immunitaires anti-tumorale ont été mis en évidence récemment par les scientifiques, plusieurs travaux ont prouvé le rôle majeur des anticorps dans la thérapie du MM[26]

Ces dernières années, de nouvelles molécules et de stratégies de prises en charge individualisées sont développées. Ces molécules diffèrent des traitements classiques par leurs modes d'action et par leurs profils de toxicité.

Les six classes thérapeutiques actuellement approuvées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans le traitement du MM sont : les stéroïdes, les inhibiteurs du protéasome (PI), les agents immunomodulateurs (Imid), les agents alkylants, les inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC) et les anticorps monoclonaux. Ces molécules sont associées, en diverses combinaisons, pour exercer une pression sélective sur les différents sous-clones tumoraux. De nombreuses directives quant au choix du traitement adéquat sont disponibles, comme celles de l'European Myeloma Network ou de l'IMWG[29].

4.2.8 Thérapies initiales

Le but de la thérapie initiale est de contrôler rapidement le processus néoplasique et d'empêcher la survenue de complications. Elle n'est entamée que chez les patients qui ont des symptômes imputables au myélome ou des biomarqueurs de malignité.

Les stratégies employées varient selon que le patient soit éligible à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT« autologous stem cell transplantation ») ou non. L'absence de comorbidités et un état général conservé sont les critères de sélection clés pour l'ASCT qui, en général, est réalisée chez des patients jeunes (< 65 à 70 ans).

Pour les patients inéligibles à l'ASCT, le traitement standard consiste en plusieurs cycles d'une association incluant un agent immunomodulateur (lénalidomide) ou un inhibiteur du protéasome (bortézomib), en combinaison avec un glucocorticoïde (prednisone) et avec un agent alkylant (melphalan). Deux combinaisons validées par l'EMA ont démontré une efficacité équivalente : bortézomib-melphalan-prednisone ou lénalidomide-dexaméthasone[29].

4.2.9 Traitement de la rechute

Plusieurs aspects sont pris en compte lors de la sélection du traitement après rechute, notamment l'âge, la fonction rénale, le profil d'effets secondaires et les comorbidités. Pour les patients jeunes (et donc en rechute après une première ASCT, on peut reprendre le traitement d'induction, mais souvent le choix se porte sur une molécule de seconde génération (carfilzomib, ixazomib, lénalidomide), plus puissante ou une deuxième autogreffe.

Afin d'obtenir une réponse plus rapide et plus profonde, des associations de trois médicaments sont préférées aux doublets. Concernant les patients plus âgés, on préconise, en général, de changer de classe médicamenteuse (Imid vers PI ou vice versa) et, souvent, en doublet pour éviter une toxicité excessive chez des patients plus fragiles, ce qui favorise une prise de médicaments plus longue.

4.2.10 Immunothérapie

L'immunothérapie est une approche thérapeutique qui consiste à manipuler le système immunitaire d'un patient pour lutter contre sa maladie ou prévenir son apparition. Différentes approches intéressantes sont actuellement à l'essai, comme la vaccination peptidique, les anticorps bispécifiques qui combinent une cible sur le plasmocyte tumoral et une cible sur un effecteur immunitaire et des lymphocytes reprogrammés (CAR-T, « chimeric antigen receptor T cells »). Ces derniers sont des lymphocytes T génétiquement modifiés par des technologies d'ingénierie cellulaire et dotés d'un récepteur spécifique qui reconnaît les cellules malignes exprimant l'antigène cible[29].

4.2.11 Thérapies ciblées

Les anticorps monoclonaux diffèrent des thérapies moléculaires conventionnelles par leur capacité à recruter des cellules de l'immunité innée et adaptative afin de détruire les cellules tumorales. Les anticorps CD38 (daratumumab) et CS1 (élotuzumab) ont été approuvés pour le traitement de patients MM. Le daratumumab est un anticorps humain dirigé contre le CD38 qui a démontré une activité antiproliférative et qui agit sur le micro-environnement tumoral, en déplaçant les cellules T régulatrices et en favorisant l'expansion des cellules T cytotoxiques. Il a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) chez les patients ayant reçu 3 cycles préalables de traitement incluant un IP et un Imid, ou chez les patients réfractaires à la fois à un PI et un Imid. L'élotuzumab, quant à lui, se fixe au CS1 (cell-surface glycoprotein CD2 subset 1), surexprimé dans plus de 95 % des cas de MM[30]

L'élotuzumab exerce son activité par l'inhibition de l'adhésion des cellules MM aux cellules stromales de la moelle, par ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) et par l'activation des cellules NK. Il a été approuvé par la FDA dans le traitement du MM récidivant et réfractaire[29]

4.2.12 Effets secondaires et paramètres à surveiller

Il est parfois difficile d'identifier les manifestations indésirables imputables à une drogue en particulier à cause des comorbidités du patient, des conséquences directes de la néoplasie et des effets secondaires des différentes combinaisons de traitements entrepris[31].

- Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique est une des complications fréquemment retrouvée avec les nouveaux traitements du myélome. Sa survenue doit faire l'objet d'une surveillance rapprochée lors de l'utilisation de thalidomide et de bortézomib. Elle se présente, le plus souvent, comme une polyneuropathie sensitive des extrémités. S'y ajoutent parfois des symptômes moteurs tels que des crampes ou des parésies. Si les symptômes deviennent invalidants, il faut réduire la posologie des

médicaments, voire les arrêter, tant qu'ils sont réversibles. Le traitement symptomatique, rarement suffisant, repose sur l'emploi d'agents antiépileptiques tels que la gabapentine ou la prégabaline ou d'autres antidépresseurs.

- **Complications thromboemboliques**

L'incidence accrue des phénomènes thromboemboliques chez les patients porteurs d'un MM s'explique par la présence de différents facteurs synergiques : des facteurs liés au patient (obésité, présence d'un cathéter veineux central...), aux complications du MM (hyperviscosité, sécrétion de cytokines proinflammatoires...) et des effets secondaires des traitements (dexaméthasone, lmid). Pour les éviter, il faut agir sur les facteurs de risque modifiables du patient et mettre en place une thromboprophylaxie adéquate : acide acétylsalicylique ou anticoagulation selon le niveau de risque du patient[32]

4.3 LEUCUEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE :

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération clonale de petits lymphocytes matures dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires.

La LLC est la leucémie la plus fréquente de l'adulte et représente 12 % de toutes les hémopathies. Il s'agit d'un cancer d'évolution clinique hétérogène, un tiers des patients ne nécessiteront jamais de traitement, un tiers devra être traité dès le diagnostic et un tiers au décours du suivi[33].

4.3.1 Epidémiologie

L'âge médian au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme.

- L'incidence en France en 2018 est d'environ 4674 nouveaux cas, dont 59% chez l'homme[1].

– L'incidence standardisée sur la population mondiale est de 4 pour 100 000 chez l'homme et 2,1 pour 100 000 chez la femme. Elle augmente avec l'âge[1].

En Algérie l'incidence moyenne annuelle est de 0.57/100000 habitants (revue algérienne d'hématologie 2015)[28]

4.3.2 Facteurs de risque

La Leucémie Lymphoïde chronique(LLC) ne présente pas de facteur de risque bien définie. Cependant, certains facteurs ont été décrits comme étant associé à cette maladie, ainsi on trouve

Les facteurs constitutionnels:

- **Les antécédents familiaux** : chez environ 10 % des patients, il existe une histoire familiale de la LLC. Des études montrent que le risque de développer une LLC dans les familles dont un des membres ont été affectés par une LLC est élevé. Cette hypothèse est confirmée par la publication des résultats d'une étude suédoise portée sur 9 717 patients comparés à un groupe témoin (1 malade pour 4 cas témoins. Le risque relatif de LLC chez les parents de premier degré des patients atteints de LLC a été estimé à 8,5 %. Dans ces familles, la LLC apparaît plus précocement dans la vie et le même type cellulaire de LLC peut-être retrouvé sur plusieurs générations.
- **L'âge** : c'est le facteur de risque principal de la maladie. De fait, l'âge moyen, au moment du diagnostic, est de 70 ans chez les hommes et de 72 ans chez les femmes. La LLC est très rare avant 40 ans.

- **La race** : la comparaison géographique montre qu'à âge constant, la fréquence d'apparition des différents cancers varie considérablement. La LLC est une maladie très rare chez les Asiatiques, en particulier chez les Japonais, vivants en Asie ou ayant immigrés.

Les facteurs environnementaux

- Les radiations ionisantes[34]
- Les agents chimiques: l'exposition aux pesticides
- Tabagisme

4.3.3 Critères diagnostiques :

Le diagnostic repose, selon les critères de l'international workshop on CLL (IWCLL), sur la mise en évidence sur au moins 2 examens espacés de 3 mois au frottis sanguin de plus de 5000 lymphocytes matures avec un noyau régulier, un cytoplasme homogène et dépourvu de granulations. Le frottis permet d'observer des noyaux nus appelés ombre de Gümprécht[35] .

Le diagnostic de LLC: est confirmé par l'étude des marqueurs de membrane par cytométrie de flux (CMF) dans le sang. En effet, la CMF permet d'affirmer l'appartenance des lymphocytes à la lignée B par l'expression du marqueur pan-B CD19. La détection des chaînes légères kappa ou lambda permet d'affirmer la monotypie, et la diminution de leur expression reflète la diminution de la densité antigénique du récepteur de cellules B (*B-cell receptor* [BCR]) par rapport aux cellules B normales. Les molécules CD5, habituellement exprimée à la surface des cellules T et sur une minorité de cellules B normales, et CD23, marqueur d'activation, sont retrouvées de façon quasi constante à la surface des lymphocytes pathologiques.

Ces caractéristiques immunologiques de la LLC ont permis de définir un score décrit par Matutes en 1994, puis réévalué par Moreau en 1997 en donnant une valeur de 1 à chacun des éléments suivants: positivité de CD5 et de CD23, négativité ou faible expression de FMC7 (qui identifie un épitope du complexe multimérique CD20) et de CD79b (qui reconnaît un épitope de la chaîne β du récepteur du lymphocyte B) ou de CD22, faible intensité d'expression des chaînes légères kappa ou lambda. La LLC est définie par un score de Matutes/Moreau à 4 ou 5 (Tableau 6)[36-38]

Tableau 6:Le système de score de Matutes/Moreau

Marqueurs membranaires	Points	Points
	1	0
IgS (intensité)	Faible	Intermédiaire ou forte
CD5	Positif	Négatif
CD23	Positif	Négatif
FMC7	Négatif	Positif
CD79b (intensité)	Négatif ou faible	fort

La somme des points obtenus donne le score de Matutes qui est supérieur ou égal à 4 dans les LLC. Un score égal à 3 permet d'évoquer une LLC atypique et un score inférieur à 3 exclut le diagnostic de LLC. +: expression positive –: absence d'expression. Ig: immunoglobulines.

Un score strictement inférieur à 3 exclut une LLC.

Des cas de lymphoproliférations avec un score ambigu à 3 peuvent faire évoquer une LLC atypique. Le marqueur CD20, dont l'intensité d'expression est généralement plus faible à la surface des cellules de LLC que sur les cellules B normales, fait partie des critères importants pour suspecter une LLC.

D'autres expressions de marqueurs sont fréquemment associées à la LLC comme la positivité de CD43 et de CD200, Le marqueur CD160 a été récemment décrit comme positif sur les cellules de LLC bien que cela soit controversé[39]

L'origine cellulaire des lymphocytes B de LLC reste encore débattue. D'après les hypothèses actuelles, les formes de LLC, dont les gènes des régions variables des chaînes lourdes des immunoglobulines (*IGHV*) sont non mutés, proviendraient de cellules B matures non mutées CD5⁺, tandis que les LLC à *IGHV* mutés dériveraient d'un sous-groupe de cellules B CD5⁺ CD27⁺ post-centre germinatif.

Lorsque le score de Matutes est ≤ 3, l'immunophénotypage sanguin, complété d'une biopsie médullaire et ou ganglionnaire permet de distinguer une LLC d'autres entités de lymphome indolent - en particulier du lymphome splénique vilieux, de la zone marginale, folliculaire, du manteau, d'une maladie de Waldenström ou d'une hairy cell leukemia. Une fois le diagnostic établi, la maladie doit être classifiée selon les systèmes de Binet et Rai.

4.3.4 Classifications de Rai et de Binet

L'évaluation clinique standard repose sur les classifications introduites par Rai en 1975, très utilisée aux Etats-Unis (tableau 7), et Binet en 1981 largement utilisée en Europe et en Australie (tableau 8).

Ces classifications sont basées sur les caractéristiques cliniques déterminables qui semblent être en corrélation avec la charge tumorale et ses effets sur les fonctions de la moelle osseuse. Ces systèmes de classification ont fourni une base pour la prise en charge des patients et les décisions thérapeutiques dans la LLC. Elles permettent également de réaliser une hiérarchisation homogène des groupes de patients pour les essais cliniques. Ces deux systèmes distinguent trois grands groupes de patients ayant des pronostics différents [40]

Tableau 7: Classification de Rai

pronostic	STADE	CARACTÉRISTIQUES	% LLC	Survie médiane (année)
Bon	0	Lymphocytose sanguine et médullaire isolée Lymphocytose périphérique absolue > à 15 000/mm ³ + une infiltration médullaire > 40 %	31	10
Intermédiaire	I	+ adénopathies.	35	9
	II	+ splénomégalie et/ou hépatomégalie et/ou adénopathies.	26	5
Mauvais	III	+ anémie (hémoglobine < 11 g/L qu'il y ait ou non adénopathies, splénomégalie ou hépatomégalie.	6	2
	IV	+ thrombopénie (plaquettes < 100 000/mm ³) qu'il y ait ou non adénopathies, splénomégalie ou hépatomégalie.	2	2

Tableau 8: classification de Binet

Pronostic	STADE	Hémoglobine (Hb) et/ou plaquettes	Nombre de territoires touchés (aires ganglionnaires) à l'examen clinique	Survie médiane (année)
-----------	-------	-----------------------------------	--	------------------------

Bon	A (80 % des cas)	Hb > 10 g/L Plaquettes > 100 000	< 3	10
intermédiaire	B (15 % des cas)	Hb > 10 g/L Plaquettes > 100 000	≥ 3	5
Mauvais	C (5 % des cas)	Hb < 10 g/L et/ou Plaquettes < 100 000	Indifférent	2

4.3.5 Critères pronostiques :

Le pronostic de la LLC se base sur une évaluation clinique et des marqueurs biologiques. La classification de Binet (tableau 8) qui repose sur l'examen des aires ganglionnaires, la recherche d'organomégalie et un hémogramme est essentielle pour la décision thérapeutique, mais ne permet pas de prédire la réponse au traitement. De très importants progrès ont été faits permettant d'identifier des paramètres pronostiques, certains sont importants à connaître dès le diagnostic ou avant d'initier un traitement car ils sont déterminants pour le choix thérapeutique. Le statut muté du gène des immunoglobulines (IgVH) permet de distinguer les LLC d'évolution plus indolentes et confère une meilleure réponse aux analogues des purines. L'analyse cytogénétique réalisée par hybridation in situ par fluorescence (FISH) sur les lymphocytes sanguins permet d'identifier des profils évolutifs différents. Le caryotype complexe est associé à un mauvais pronostic. Un complément d'examen par séquençage de gènes (NGS) permet de chercher des mutations P53 non détectable par FISH [35]

4.3.6 Bilan préthérapeutique :

Une évaluation préthérapeutique est recommandée au moment où une indication thérapeutique est posée et non au diagnostic, et comporte un bilan sanguin, la recherche des caractéristiques moléculaires de la maladie. Une imagerie n'est pas nécessaire en dehors d'un point d'appel clinique ou si une transformation en lymphome B diffus est suspectée[35].

4.3.7 Indication thérapeutique :

Un taux de lymphocyte élevé n'est pas à lui seul un critère de traitement. Les critères pour initier un traitement ont été déterminés par IWCLL1 sont une ou plusieurs des situations suivantes : hémoglobine < 10 g/dl et/ou une hypoplaquette < 100 g/l, une splénomégalie (> 6 cm du rebord costal), une adénopathie de > de 10 cm ou compressive, un doublement de la lymphocytose en moins de 6 mois ou > 50 % en 2 mois chez des patients ayant plus de 30 10⁹ /L de lymphocytes, une anémie ou thrombopénie auto immune ne répondant pas à un traitement standard ou des symptômes tels que fatigue, fièvre, perte de poids inexplicables[35].

4.3.8 Traitement :

Le traitement de la LLC a longtemps reposé sur la chimiothérapie par agents analogues des purines et/ ou alkylants (fludarabine + cyclophosphamide (FC), bendamustine (B) ou chloraminophène (CLB)). En 2005, une première étude combinant FC avec une immunothérapie ciblant le CD20 (rituximab (R)) a montré une supériorité en termes de réponse, de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG).

Si la combinaison FCR permet d'obtenir des taux de réponse pendant plus de 15 ans (voire même une guérison) chez les patients ayant l'absence de del 17P et un statut IgVH non muté, le bénéfice est moins important pour la majorité des patients souffrant de LLC, plus âgés, avec une fonction

rénale diminuée (clearance de la créatinine < 60 ml/min/1,73m²), un score de comorbidités élevé ou présentant des caractéristiques moléculaires de mauvais pronostic (del 17p, statut IgVH non muté, caryotype complexe). Sur base de ces considérations, la décision thérapeutique se base sur les caractéristiques moléculaires de la maladie (statut IgVH non muté conférant une durée courte de réponse au FCR et/ou un caryotype complexe ou une del/mutation de P53 confère une résistance au FCR) et sur les caractéristiques du patient en tenant compte de son aptitude à bénéficier d'un traitement par RFC (bonne fonction rénale et < 60 ans)[35]

L'émergence de la thérapie ciblée, efficaces même en présence d'une altération de la voie TP53 et chez les personnes inéligibles pour le FCR a modifié les stratégies thérapeutiques. Trois thérapies ciblées sont disponibles, en 1ère ou 2ème ligne pour les inhibiteurs de la bruton kinase (BTK) – ibrutinib et acalabrutinib et en 2ème ligne pour l'inhibiteur BCL2 qui agit sur la voie de l'apoptose – venetoclax.

Ces traitements ne sont pas dénués de certains effets secondaires. Le choix du traitement tient donc compte des comorbidités du patient et du risque de développer des effets secondaires.

En cas de rechute ou de progression, il n'y a aucune place pour la chimiothérapie. Le choix de traitement ciblé à la rechute sera guidé en fonction qu'il s'agit d'une rechute précoce ou tardive (seuil 36 mois) et après recherche d'une mutation P53 et d'une mutation PLCG2 conférant une résistance aux inhibiteurs BTK, des comorbidités du patient ainsi que des traitements antérieurs. L'allogreffe peut être envisagée chez les rares cas de patients jeunes, avec une maladie agressive sur le plan biologique et en progression après une ou deux lignes de thérapie ciblée[35]

5 LES FACTEURS DE RISQUE :

5.1 Extraprofessionnelles

Certains FDR d'hémopathie maligne sont bien identifiés. C'est le cas d'agents pathogènes tels que :

- le **VIH** (virus de l'immunodéficience humaine) pour les lymphomes, L'infection par le VIH est associée à un risque 5 à 20 fois plus élevé que chez les personnes séronégatives , Le sous-type le plus fréquent est les lymphomes diffus à grandes cellules B [41]
- le **VHC** (virus de l'hépatite C), *Borrelia burgdorferi* , *Chlamydia psittaci* et *Campylobacter jejuni* pour les lymphomes de la zone marginale[42],
- **Helicobacter pylori** pour les lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) et les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) gastriques[43]
- **HTLV-I** (virus T-lymphotrope humain pour les leucémies)/lymphomes à cellules T de l'adulte (ATLL)
- **EBV** (virus d'Epstein-Barr) pour les lymphomes de Burkitt, de Hodgkin (LH) et NK/T (*natural killer T*) de type nasal ,L'EBV persistant dans les cellules B de l'hôte asymptomatique, d'où il contribue au développement des lymphomes à cellules B [44]
- **HHV-8** (herpès virus humain pour les lymphomes pleuraux primitifs associés au VIH.
- Des **maladies auto-immunes** ou inflammatoires chroniques sont également susceptibles de favoriser la survenue de certaines hémopathies.

- le **syndrome de Gougerot-Sjögren** est un FDR de lymphome du MALT des glandes salivaires
- la **maladie cœliaque** est un FDR de lymphome T de l'intestin grêle[9, 45].

5.2 Les facteurs d'exposition environnementale et professionnelle

Les facteurs professionnels des hémopathies malignes font l'objet de multiples études épidémiologiques depuis plus de 30 ans, sans qu'un lien fort soit clairement établi dans la majorité des cas, notamment du fait des nombreux biais de ces études. La complexité réside notamment dans le fait que les expositions sont très diverses et multiples[9].

Avant de entamé les FDR professionnelle en rappel deux classifications fréquemment utilisées pour apprécier le degré de cancérogénicité de ces différentes substances:

La Classification Labelling and Packaging of Substances and Mixtures (CLP) 2015 (Tableau 9) sur laquelle repose la régulation mise en place par l'Union européenne, et la classification du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC).

Tableau 9: Classification Labelling and Packaging of Substances and Mixtures

Catégorie	Signification
1A	Substance que l'on sait être cancérogène pour l'homme
1B	Substance devant être assimilée à une substance cancérogène pour l'homme
2	Substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles

La classification du CIRC (agence de l'Organisation mondiale de la santé) repose sur le niveau de preuve épidémiologique chez l'homme, expérimental chez l'animal, et sur les mécanismes physiopathologiques (**Tableau 10**).

Tableau 10: Catégories du Centre international de recherche sur le cancer

Catégorie	Signification
1	Agent cancérogène pour l'homme
2A	Agent probablement cancérogène pour l'homme
2B	Agent peut-être cancérogène pour l'homme
3	Agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme

5.2.1 Les pesticides

Les pesticides regroupent plus d'un millier de substances actives ayant comme caractéristique principale de lutter contre des organismes considérés comme nuisibles (animaux, végétaux, champignons) et sont utilisés principalement en milieu agricole. L'exposition aux pesticides peut se produire directement dans le cadre de leur fabrication ou de leurs utilisations professionnelles ou domestiques, mais aussi indirectement par l'air et l'alimentation[46]

Il existe de très nombreux pesticides commercialisés dans le monde, avec des propriétés physicochimiques, des modes d'action et des cibles très hétérogènes. Ces pesticides peuvent être classés de différentes façons: selon leur mode d'action(**Tableau 11**)(les herbicides, les fongicides, les insecticides et les molluscicides)[47] . ou selon leur structure chimique

Tableau 11: Principales familles de pesticides

Classe	Groupes	Principaux produits
Insecticides	Organochlorés	DDT, Dieldrine , Heptachlore, Lindane β-HCH
	Organophosphorés	Malathion , Méthyl parathon
	Pyréthroïdes	Perméthrine, Deltaméthrine
	Carbamates	Aldicarbe, Carbaryl, Propoxur
	Avermectines	Ivermectine
	Autres	Nicotine, Phénylpyrazole
Herbicides	Composés chlorophénoxylés	2,4-D, MCPA, MCPP
	Bipyridines	Paraquat, Diquat
	Phosphométhyl aminoacides	Glyphosate
	Chloroacétanilides	Alachlore
Fongicides	Dithiocarbamates	Asomate, Amobam, Vinclozine
	Phthallamides	Captane, Folpel
	Organomercuriels	Chlorure de méthylmercure, Phényl mercuric acétate
	Chlorophénols	Pentachlorophénol
	Autres	Créosote, Chlorothalonil
Rodenticides	Anticoagulants	Diphacinone, Bromadiolone
	Dérivés de l'acide fluoroacétique	
	Thiourées	α-naphtyl thiourée

	Autres	Phospure de zinc
Fumigants		Phosphine
		Dibromure d'éthylène
		Formaldéhyde

Physiopathologie :

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont proposés, coexistent et peuvent être intriqués entre eux. Le mécanisme prédominant est variable d'une substance à l'autre, mais aussi d'une hémopathie à l'autre, rendant complexe l'étude de ces mécanismes. La multiplicité et le cumul des expositions peuvent potentialiser les effets des substances les unes par rapport aux autres par un effet additif, voire synergique, désigné par l'expression « effet cocktail »

- un **effet génotoxique** (l'apparition de mutations et de dommages dans l'ADN, la survenue de translocations chromosomiques t(14;18)(q32;q21) une étude cas-témoins basée sur la population menée au Nebraska entre 1983 et 1986 conclu que les insecticides, les herbicides et les fumigants sont associés au risque de LNH t(14;18) positif OR = 3,0 ; IC à 95 %, 1,1-8,2), ce risque augmentait avec la durée d'utilisation [48]
- Les produits toxiques peuvent également générer des espèces réactives de l'oxygène (ROS) radical libre
- un effet immunotoxique et immunomodulateur ; les pesticides peuvent entraîner une **dérégulation du système immunitaire** avec, par exemple, une baisse du taux des immunoglobulines G (IgG) chez des agriculteurs présentant des fortes concentrations sanguines de *p,p'*-DDE[49]
- un **effet hématotoxique**, pouvant perturber l'hématopoïèse et les capacités d'auto-renouvellement des cellules souches hématopoïétiques ; les cellules souches hématopoïétiques exposées à certains pesticides pourraient acquérir prématurément des mutations dans les gènes associés à des pathologies myéloïdes, notamment des gènes impliqués dans des mécanismes d'épigénétique tels *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, mais également dans des gènes codant des protéines impliquées dans la signalisation de récepteurs de cytokines comme la tyrosine kinase *JAK2*[49].
- peuvent constituer des perturbateurs endocriniens

L'impact des pesticides a essentiellement été étudié dans les hémopathies lymphoïdes. La majorité de ces études sont de type cas témoins.

L'exposition au paraquat est associée au risque de LBDGC et de lymphomes folliculaire (LF), tandis que celle au fongicide captafol est associée au risque de LBDGC. Le risque de LF et de LBDGC est d'autant plus important que la durée d'exposition au malathion est longue selon une étude cas témoins du North American Pooled Project)[50].

Les patients de la cohorte AGRICAN présentent un surrisque de LNH (OR: 1,09; IC 95 %: 1,01–1,18) pour les hommes, et un surrisque de myélome pour les hommes (OR: 1,38; IC 95 %: 1,18–1,62) et pour les femmes (SIR: 1,26; IC 95 %: 1,02–1,54)[51]

Leon et al ont étudié la relation entre l'utilisation de 14 groupes chimiques de pesticides et les tumeurs lymphatiques, leurs analyse est basée sur trois études de cohortes (AGRICAN (Activités agricoles et risque de cancers chez les affiliés du régime agricole 2005), (CNAP) Cancer dans la population agricole norvégienne 2011, (AHS) Agricultural Health Study 2010-2011): Dans cette analyse combinant les données de plus de 300 000 agriculteurs ou travailleurs agricoles de France, de Norvège et des États-Unis, représentant plus de 3,5 millions de personnes-années sous risque, la majorité des rapports de risque observés ne suggéraient aucun lien avec la maladie. Des rapports de risque modérément élevés ont été observés pour le LNH en général ou certains sous-types en cas d'utilisation de quelques pesticides spécifiques par rapport à ceux qui n'ont jamais été utilisés : LNH et terbufos (1,18, 95 % IC: 1,00-1,39) ; leucémie lymphocytaire chronique (LLC).lymphocytes (CLL/SLL) et la deltaméthrine (1.48, 95 % IC : 1.06–2.07); lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) et le glyphosate 1.36, 95 % IC : 1.00-1.85) ; ainsi que des associations inverses entre les LNH en général et les groupes plus larges d'insecticides organochlorés (0,86, 95 % IC : 0,74-0,99)et d'herbicides phénoxy(0,81, 95 % IC : 0,67-0,98)[52].

Une étude reprenant les données de la cohorte prospective américaine AHS et actualisant celles d'une méta-analyse incluant l'AHS n'a pas montré d'association statistiquement significative entre l'exposition au 2,4-dichlorophénoxyacétate (2,4-D) et le risque de LNH[53].

Baris et al, dans une méta-analyse portant sur trois études cas-témoins de quatre États du Midwest des États-Unis , ont retrouvé une association entre exposition aux organochlorés (dichlorodiphényltrichloroéthane ou DDT) et LNH (OR 1,5, 95 % CI 1,0 à 2,31) [54]

Fritschi a mené une étude cas-témoins en 2000-2001 en tentant de préciser le risque de LNH selon le type de pesticide incriminé. L'exposition à un pesticide est associée à un risque de LNH multiplié par 3 (OR: 3,09 IC 95 %: 1,42-6,7) une augmentation significative pour les pesticides de type phénoxyacétique, les herbicides acides phénoxyacétiques dans la survenue de LNH[55]

5.2.2 Solvants organiques

Les solvants organiques sont aussi nombreux et variés. On distingue: les alcools, les cétones, les hydrocarbures halogénés, les hydrocarbures aromatiques (dont le benzène), les esters, les éthers, les éthers de glycol et les solvants pétroliers.

Le benzène a été largement utilisé comme élément de base de nombreuses synthèses chimiques. D'après des données expérimentales et épidémiologiques il existe une relation dose-effet entre l'importance de l'exposition au benzène et l'incidence de leucémies

Le rôle de l'exposition au benzène dans l'apparition de leucémies est établi depuis longtemps.

C'est un cancérogène certain chez l'homme (groupe I de l'International Agency for Research of Cancer [IARC]). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) évalue le risque attribuable au benzène à quatre cas de leucémies par million de personnes exposées pendant leur vie entière à une concentration de 1 mg/m³ (0,31 ppm [partie par million]).

Les voies principales d'exposition au benzène chez l'homme sont l'inhalation et l'exposition cutanée. Du fait de sa très faible solubilité dans l'eau et de son caractère lipophile, le benzène est distribué principalement dans les tissus riches en graisses: tissus adipeux et moelle osseuse.

Le benzène n'est pas myélotoxique par lui-même, mais l'un de ses métabolites, la benzoquinone, est probablement responsable de son caractère leucémogène par **altération chromosomique** et de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Cet effet myélotoxique peut être également responsable d'aplasie médullaire et d'immunosuppression. La production des métabolites du benzène se fait principalement dans le foie par la voie du cytochrome P450-2E1 et est suivie par leur transport dans la moelle osseuse ou les autres organes[56].

Le délai entre le début de l'exposition et la leucémie aiguë, le plus souvent précédée d'un syndrome myélodysplasique, est en général supérieur à 5 ans.

Les données épidémiologiques récentes confirment que l'effet leucémogène est associé aux expositions anciennes et à fortes concentrations[57]

Les auteurs évoquent un possible **effet immunosuppresseur** du benzène favorisant l'apparition de lymphome par un effet promoteur de tumeur.

Les hémopathies provoquées par le benzène et tous les produits en renfermant sont inscrites au tableau algérien de maladie professionnelle indemnisable n° 4[4]

Hydrocarbures de substitution du benzène: toluène-xylène

Ces hydrocarbures aromatiques sont utilisés à la place du benzène, des excès de risque de leucémies ont été observés dans de nombreux secteurs d'activité où sont utilisés les hydrocarbures de substitution

Dans une étude cas-témoins publiée réalisée par Constantini et al (2008) évaluent le risque de leucémies myéloïde et lymphoïde dans le cadre d'une exposition aux solvants organiques. Les auteurs ne retrouvent pas d'association entre exposition aux solvants organiques et leucémie aiguë myéloïde (506 cas 1,278 témoins), et myélome multiple (263 cas 1,100 témoins) une augmentation non significative du risque de LLC est retrouvée en cas d'exposition au toluène et au xylène[58].

Certaines activités impliquant des hydrocarbures ont été associées au risque de lymphome non hodgkinien dans l'industrie chimique et l'imprimerie D'autres études n'ont pas retrouvé d'augmentation significative

Trichloréthylène

Le trichloroéthylène est principalement utilisé dans les industries de l'automobile pour le dégraissage des métaux. Cet agent est aussi employé pour la production d'adhésifs, le nettoyage des composants électroniques, dans les laboratoires comme réactif/solvant et dans certains procédés de l'industrie pétrolière, de décapants à peinture, à des enduits et à des résines de vinyle, le trichloroéthylène servait à extraire les graisses et les huiles naturelles des produits alimentaires. Il était également utilisé comme solvant dans l'industrie du nettoyage à sec, L'inhalation est la principale forme d'exposition professionnelle au trichloroéthylène.

L'exposition au trichloroéthylène a été associée à une hausse modérée de la fréquence des lymphomes non-Hodgkiniens (Seidler, 2007). Une étude cas-témoins (Purdue, 2011) montre une association significative entre des taux élevés d'exposition au trichloroéthylène et une augmentation du risque de Lymphome non-Hodgkiniens. Le trichloroéthylène appartient au groupe 2A (cancérogène probable pour l'homme) (CIRC, 1995).

Alexander et al. ne retrouvent pas d'association entre exposition au trichloréthylène et développement d'une leucémie ou d'un myélome multiple[59].

Éthers de glycols

Les effets leucémogènes des éthers de glycols suspectés dans certaines études n'ont pas été confirmés[4]

Oxyde d'éthylène

L'oxyde d'éthylène est utilisé dans l'industrie chimique, notamment pour la synthèse d'éthylène glycol, agents tensioactifs, éthanolamine, éthers de glycols... C'est aussi un agent de stérilisation pour les dispositifs médicaux. Il est classé par le CIRC parmi les cancérogènes certains (groupe 1) sur la base de données expérimentales. Néanmoins les travaux conduits en Suède par l'équipe de Hagmar (Hagmar, 1991) Aucune augmentation de l'incidence des HMLors de l'exposition au oxyde éthylène OR= 1,54 ; IC à 95 %, 0,32-4,5) et mais l'équipe de Teta aux Etats-Unis pmontrent un excès d'hémopathies malignes chez les professionnels exposés (Teta, 1993)[60]

De nombreuses études épidémiologiques ont été menées parmi des sujets exposés professionnellement. Les résultats sont contradictoires.

Le butadiène 1,3 :

est utilisé dans la fabrication des polymères dans l'industrie des caoutchoucs de synthèse et des latex. Des liens ont été établis entre l'exposition à cet agent et des cas de leucémie et de quelques cas de cancer du système lymphatique (Grosse, 2007). classé cancérogène avéré, groupe 1 (CIRC, 2008)[61]

5.2.3 Radiations ionisantes

Les rayonnements ionisants perturbent les différents processus biologiques qui se produisent dans les cellules des tissus ou des organes exposés. Des effets à court terme peuvent provoquer des nausées, brûlures radiologiques, asthénie, stérilité temporaire...

Les rayonnements peuvent provoquer des anomalies génétiques et des cancers qui peuvent se manifester plusieurs années après l'irradiation, sont classés cancérogènes avérés pour l'homme par le CIRC (groupe 1), L'effet leucémogène de l'exposition aux radiations ionisantes se manifeste en générale après un délai de plus de 20 ans, le mécanisme de cet effet n'est pas précisément connu. L'**effet immunosuppresseur** peut être en cause, ainsi que les cassures chromosomiques.

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), en 1994, après analyse de sept études de cohorte, a conclu à un excès de risque significatif de survenue de leucémies chez les salariés de l'industrie nucléaire exposés aux radiations ionisantes et à l'existence d'une relation dose-effet.

Le tableau algérien n° 6 de maladie professionnelle indemnise les maladies liées à l'exposition aux radiations ionisantes

L'association entre l'exposition aux radiations ionisantes et l'apparition de lymphome ou de myélome multiple n'est le plus souvent pas retrouvée de façon significative dans la plupart des études épidémiologiques[62].

Les professionnels de l'industrie nucléaire sont concernés, ainsi que le secteur médical a été l'un des premiers à utiliser des sources radioactives (radiothérapie, médecine nucléaire, radiodiagnostic), d'autres applications industrielles emploient les rayonnements ionisants : contrôle de soudure ou d'étanchéité, désinfection ou stérilisation pour conservation des aliments.

5.2.4 Formaldéhyde

Depuis 1995, le formaldéhyde est classé parmi les produits cancérigènes probables pour l'homme (groupe II A) selon le CIRC, du fait de sa génotoxicité démontrée dans de nombreux systèmes in vitro.

Les résultats de la revue de la littérature ne soutiennent pas l'hypothèse selon laquelle le formaldéhyde est une cause de leucémie myéloïde aiguë. Les lymphomes et les leucémies sont l'une des formes les plus fréquentes de tumeurs causées par une grande multiplicité d'agents induisant des tumeurs. Sur les 66 facteurs du groupe 2A, il existe des preuves, fondées soit sur des études humaines ou des modèles animaux, qu'au moins 10 de ces agents sont susceptibles de provoquer des lymphomes ou des leucémies chez les sujets humains. ou une leucémie chez l'homme[63, 64]

5.2.5 Champs électromagnétiques

Les champs électriques et magnétiques extrêmement basse fréquence (CEM-EBF) sont générés à proximité des caténaires, transformateurs et appareils électriques dans lesquels passe du courant électrique alternatif 50 Hz (ou 60 Hz en Amérique du Nord). Ces champs ont été classés comme cancérigènes possibles (groupe 2B) par le CIRC en 2002, essentiellement sur la base des résultats obtenus chez les enfants. En revanche, chez les adultes, les données disponibles n'indiquent pas d'effets des CEM-EBF sur le risque de leucémie (CIRC, 2002).

Les champs électriques, magnétiques et électromagnétiques (CEM) font partie des rayonnements dits « non ionisants ». Dès lors que des charges électriques sont en mouvement apparaît un champ électromagnétique variable dans le temps. Bien que non perceptibles par l'homme, des champs électromagnétiques sont partout présents dans notre environnement. Toute installation électrique crée dans son voisinage un champ électromagnétique. En milieu de travail, certaines installations peuvent générer un champ d'une forte intensité.

Si l'on considère les effets avérés sur l'organisme, le domaine des basses fréquences se situe entre 0 et 10 MHz (stimulation du système nerveux) et le domaine des hautes fréquences commence à 100 kHz (effets thermiques). De 100 kHz à 10 MHz, les deux types d'effets doivent être pris en compte.

Kheifets et al. ont réalisé une méta-analyse regroupant 12 études portant sur les salariés de l'industrie électrique. Les auteurs retrouvent une augmentation significative du méta-risque relatif pour la LAM, la LMC et la LLC (méta RR compris entre 1,2 et 1,4), mais ce risque n'est pas retrouvé pour les LAL[65]

5.2.6 Radiofréquences

Plusieurs études retrouvent une augmentation du risque de leucémies chez les opérateurs en radiologie soumis aux radiofréquences Fabbro-Perray (2001) retrouve une augmentation du risque de LNH chez des opérateurs exposé radiofréquences [9]

5.2.7 Contact d'animaux

En milieu professionnel, ce rôle a été suspecté par des études portant sur des professions potentiellement exposées comme les agriculteurs ou les travailleurs au contact d'animaux (bouchers, abattoirs, éleveurs).

Bethwaite (2001), dans une enquête cas-témoins (31 cas versus 199 témoins), retrouve un excès de risque était limité aux travailleurs des abattoirs ayant un contact direct avec des animaux ou des produits animaux (OR = 5,2, 95% CI 1,2-22,2) implique que des expositions biologiques peuvent être responsables[66]

Reconnaissance des hémopathies malignes en maladies professionnelles en Algérie

Le malade qui répond à tous les critères du tableau obtient la reconnaissance en maladie professionnelle sans avoir à faire la preuve de la relation entre sa maladie et son exposition professionnelle: c'est le principe de la présomption d'imputabilité. **(Tableau 12)**

Tableau 12 : tableau n°4 de maladie professionnelle:
hémopathies provoquées par le benzène et tous les produits en renfermant

Désignation des maladies	DPC	Liste indicative des principaux travaux de susceptibles de provoquer ces maladies
1) Anémie progressive grave du type hypoplasique, ou aplasique.	3ans	Préparation, emploi et manipulation du benzène et de ses homologues, des benzols et autres produits renfermant du benzène ou ses homologues, notamment : - préparation, extraction, rectification des benzols, - emploi du benzène et de ses homologues pour la préparation de leurs dérivés. - extraction des matières grasses, dégraissage des os, peaux, cuirs, fibres, textiles, tissus, nettoyage à sec, dégraissage des pièces métalliques et de tous autres objets souillés de matières grasses. - préparation de dissolution de caoutchouc, manipulation et emploi de ces dissolutions ; tous autres emploi des benzols comme dissolvants du caoutchouc, de ses dérivés ou de ses succédanés. - fabrication et application de vernis, peintures, émaux mastics, encres, produits d'entretien renfermant du benzol ; fabrication de simili-cuirs, collage de la rayonne et autres fibres, au moyen d'enduits renfermant des benzols, emplois divers des benzols comme dissolvants des résines naturelles ou synthétiques. • Autres emplois des benzols ou des produits en renfermant comme agents d'extraction, d'imprégnation, d'agglomération ou de nettoyage comme décapants, dissolvants ou diluants, filtration, concentration des solution dans les hydrocarbures benzéniques, essorage et séchage, des substances préalablement dissoutes, emploi des dissolutions diverses renfermant des benzols. • Emploi des benzols comme déshydratants des alcools et autres substances liquides ou
2) Leucémie.	15ans	
3) Syndrome myéloprolifératif.	15ans	
4) Hypercytose d'origine myélodysplasique.	3ans	
5) Leucopénie avec neutropénie.	3ans	
6) Anémie progressive légère du type hypoplasique, ou aplasique.	3ans	
7) Syndrome hémorragique.	3ans	
8) Thrombopénie.	3ans	
9) Troubles gastro-intestinaux accompagnés de vomissements à répétition.	3mois	
10) Accidents aigus	3j	

(coma, convulsion) en dehors des cas considérés comme accidents du travail.		solides. • Emploi des benzols comme dénaturants. • Préparation des carburants renfermant des hydrocarbures benzénique, transvasement, manipulation de ces carburants. • Emploi du benzène comme réactif.
---	--	--

Tableau 13: Tableau n° 6 de maladie professionnelle affections provoquées par les rayonnements ionisants

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux de susceptibles de provoquer ces maladies
- Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation aiguë.	90 j	Tous travaux exposant à l'action des rayons ou des substances radioactives naturelles ou artificielles ou à toute autre source d'émission corpusculaire, notamment : - Extraction et traitement des minerais radioactifs, - Préparation des substances radioactives, - Préparation de produits chimiques et pharmaceutiques radioactifs, - Préparation et application de produits luminescents radifères - Recherches ou mesures sur les substances radioactives et les rayons X dans les laboratoires. - Fabrication d'appareils pour radiothérapie et d'appareils à rayons X, - Travaux exposant des travailleurs au rayonnement dans les hôpitaux, les sanatoriums, les cliniques, les dispensaires, les cabinets médicaux, les cabinets dentaires et radiologiques, dans les maisons de santé et les centres anticancéreux. - Travaux dans toutes les industries ou commerces utilisant les rayons X, les substances radioactives, les substances ou dispositifs émettant les rayonnements indiqués ci-dessus.
- Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation chronique.	1an	
- Blépharite ou conjonctivite.	90 j	
- Kératite.	1 an	
- Cataracte.	10ans	
- Radiodermites aiguës.	90 j	
- Radiodermites chroniques.	10ans	
- Radio-épithélite aiguë des muqueuses.	90 j	
- Radiolésions chroniques des muqueuses.	5ans	
- Radionécrose osseuse.	30ans	
- Leucémies.	30ans	
- Cancer broncho-pulmonaire primitive par inhalation.	30ans	
- Sarcome osseux.	50ans	

5.3 RECONNAISSANCE EN MALADIES PROFESSIONNELLES :

Pour le moment, il n'existe pas de réglementation algérienne reconnu LNH, MM, et LLC en maladie professionnelle lors de l'exposition aux pesticides

L'exposition aux pesticides est l'objet d'un tableau de reconnaissance en maladie professionnelle

en France, les LNH, les myélomes et les LLC, se développant dans un contexte d'exposition professionnelle aux pesticides, peuvent faire l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle pour les salariés du régime agricole de sécurité sociale (tableau n°59, mis à jour le 11/04/2019).

Pour cela, ils doivent répondre aux critères du tableau n° 59 des maladies professionnelles du régime agricole (**tableau 14**). Le délai de prise en charge est de dix ans, et la durée minimale d'exposition doit être de 10 ans. Si un ou plusieurs de ces critères ne sont pas remplis ou si le patient n'est pas affilié au régime agricole, une demande de reconnaissance en maladie professionnelle peut tout de même être déposée, en vue d'un examen au sein d'un Comité régional de reconnaissance en maladie professionnelle (CRRMP), conformément aux dispositions du Code de la sécurité sociale (article L. 461-1, alinéa 4).

Tableau 14 : Tableau n° 59 du régime agricole: hémopathies malignes provoquées par les pesticides.

Désignation des malades	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Lymphome malin non hodgkinien, dont la leucémie lymphoïde chronique et le myélome multiple	10 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides

PARTIE PRATIQUE :

6 PROBLEMATIQUE :

Les hémopathies malignes dont l'origine professionnelle sont sous-estimées, les seuls toxiques professionnels dont le potentiel leucémogène est reconnu sont le benzène et les radiations ionisantes [4], malgré que environ la moitié des agents classés cancérigènes pour l'homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) sont présents dans l'environnement professionnel et 10% des salariés y sont exposés (2012) [67].

Les causes professionnelles représenteraient 111224 cas incidents de leucémies par an en France, alors que seulement 20 leucémiques ont été indemnisés au titre d'une maladie professionnelle en année 2000. Ces chiffres indiquent à quel point les causes professionnelles de ces leucémies sont sous-diagnostiquées [68].

Aux États-Unis environ 81 560 nouveaux cas de LNH et 34 920 nouveaux cas de myélome diagnostiqués en 2021[3].

Il est difficile de rattacher la survenue de lymphomes à un agent étiologique particulier

- Concernant l'exposition aux pesticides, le lien entre LNH et pesticides est le moins controversé mais les liens les plus forts sont observés pour les herbicides phénoxyacétiques. Ces herbicides sont parfois contaminés par les dérivés de la dioxine qui entraînent une altération de l'immunité à médiation cellulaire

Orsi et al ont mené une étude entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque d'hémopathies lymphoïdes chez les hommes. Une étude cas-témoins en milieu hospitalier a été dans six centres en France entre 2000 et 2004. (491cas et 456 témoins ont été inclus dans les analyses). L'exposition aux insecticides, aux fongicides et aux herbicides était liée à une **multiplication par trois du risque de MM** (OR=2,8 (1,2 à 6,5), 3,2 (1,4 à 7,2), 2,9 (1,3 à6.5) **aucune** association significative n'a été mise en évidence pour le LNH[69].

Une étude européenne EPILYMPH 1998-2004 Tester des hypothèses spécifiques sur l'effet des changements dans notre environnement physique, professionnel et humain sur l'incidence des HM 2348 cas incidents de lymphome et 2462 témoins ont été recrutés dans le cadre de l'étude cas-témoins dans six pays européens : Le risque de lymphome en général et de lymphome à cellules B n'était pas élevé, mais le risque de leucémie lymphocytaire chronique (LLC) était élevé chez les personnes ayant déjà été exposées à des pesticides inorganiques (OR=1,6, IC à 95 % 1,0 à 2,5) et organiques (OR=1,5, IC à 95 % 1,0 à 2,1). Le risque de LLC était le plus élevé chez les personnes ayant déjà été exposées aux organophosphorés (OR=2,7, 95% CI 1,2 à 6,0). En restreignant l'analyse aux sujets les plus susceptibles d'être exposés, aucune association n'a été observée entre l'utilisation de pesticides et le risque de lymphome à cellules B [70, 71]

- Concernant l'expositions aux solvants organiques : Dryver et al (2004) Dans une étude cas-témoins basée sur 859 cas de lymphome non hodgkinien (LNH) et des 1 310 témoins ont révélé des risques accrus chez les travailleurs exposés à l'essence (odds ratio [OR] 1,46 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] 1,04, 2,05), aux hydrocarbures aliphatiques ou alicycliques (OR 1. 75 ; IC 1.03, 2.99), les hydrocarbures aromatiques (OR 1.45 ; IC 1.13, 1.86) et l'exposition aux solvants pendant plus de cinq ans (OR 1.59 ; IC 1.11, 2.28), ainsi que les mécaniciens automobiles (OR 1.82 ; IC 1.18, 2.81) et les peintres (OR 1.77 ; IC 1.13, 2.76)[72]

Cocco et al (2010) une étude cas-témoins dans six pays européens : 2348 cas de lymphome et 2462 témoins ont participé, Le risque de LNH-B pour toute exposition aux solvants n'était pas élevé (OR=1,1, IC à 95 % 1,0 à 1,3), et celui de la LLC et du lymphome folliculaire était respectivement de 1,3 (IC à 95 % 1,1 à 1,6) et de 1,3 (IC à 95 % 1,0 à 1,7). L'exposition au benzène explique au moins partiellement, l'association observée avec le risque de LLC. Le lymphome de Hodgkin et le lymphome à cellules T n'ont pas montré d'association avec l'exposition aux solvants[73].

- Concernant l'exposition aux agents biologiques et le contact avec les animaux : Le rôle des expositions biologiques au début de la vie dans le développement des cancers hématologiques une analyse des registres de décès de Nouvelle-Zélande (1998-2003) des personnes âgées de 35 à 85 ans ont été extraits l'étude porté sur 3119 décès par cancer hématologique (cas) et 90 935 décès dus à d'autres causes (témoins) :Le **fait d'avoir grandi** dans une ferme d'élevage était positivement associé au cancer hématologique (OR 1,22, 95% CI 1,05 à 1,41), en particulier pour les fermes avicoles (OR 2,99, 95% CI 1,44 à 6,21), alors que le fait d'avoir grandi dans une ferme de culture ne l'était pas (OR 0,81, 95% CI 0,64 à 1,03). L'agriculture à l'âge adulte était associée à un risque accru de cancer hématologique (OR 1,49, 95% CI 1,13 à 1,96), alors que l'élevage ne l'était pas (OR 0,80, 95% CI 0,63 à 1,00), à l'exception de l'élevage de bovins de boucherie (OR 2,99, 95% CI 1,28 à 7,00)[74].

Objectif :

De cette étude est de rechercher l'existence d'une relation entre expositions environnementales et professionnelle et les hémopathies malignes type lymphome non hodgkin, myélome multiple et leucémie lymphoïde chronique.

7 MATERIEL ET METHODES :

Il s'agit d'une étude analytique de type cas témoin menée de janvier à juillet 2023.

Population d'étude :

- **Les cas** : tous les sujets atteints d'hémopathies malignes type LNH, MM et LLC âgés de plus de 18 ans confirmés histologiquement et suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Sidi Bel Abbès.
- **Les témoins** : Sujets fréquentant le service de médecine du travail et indemnes de toute hémopathie maligne.
- **Critères de non inclusion** : nous avons exclu les patients dont l'état confusionnel ou le performas status rendait peu fiable l'interrogatoire.

Les cas et les témoins sont appariés selon le sexe et l'âge du diagnostic des cas.

Méthodes :

Les règles éthiques

- Le protocole a été soumis au comité éthique de CHU et a obtenu son approbation
- Le consentement éclairé des participants a été obtenu après explication
- Le support de l'enquête est un questionnaire anonyme par interview par le médecin qui a réalisé l'enquête et comporte :

– **Données sociodémographiques** : Âge, sexe, lieu de résidence (rural, urbain), niveau d'instruction, antécédents personnels et familiaux.

– **Les habitudes de vie** : tabagisme, tabac à chiqué, et consommation d’alcool

– **Histoire professionnelle** : a été recherchée dès le début de l’activité jusqu’à la retraite ou la cessation de travail .La profession ou le poste de travail occupé, l’exposition aux pesticides, l’exposition aux solvants, dont le benzène, champs électromagnétiques, rayonnements ionisants, poussières de bois et le contact avec les animaux.

– **Des informations relatives à la maladie** : Âge de début de la maladie, type de l’hémopathie, stade, circonstance diagnostique

Etude statistique

- Les données qualitatives sont exprime en pourcentage
- Les données quantitatives sont exprime en moyenne et écart type
- La détermination de risque sera estime au moyen de la régression logistique par calcule des odds ratio OR et des intervalles de confiance 95%, les odds ratio brut

8 RESULTATS

Les comparaisons entre les cas et les témoins en fonction des caractéristiques sociodémographiques sont résumées dans le tableau **15**

Tableau 15: Caractéristiques sociodémographiques de la population d’étude

Critères sociodémographiques	Cas N (%)	Témoins N (%)	Total N (%)
Sexe			
Femme	15 (32,6)	9 (10,8)	24(18,6)
Homme	31(67,4)	74 (89,2)	105(81,4)
Moyenne d’âge	62,20 (±10,96)	50,92 (±7,27)	54,94 (±10,274)
Etudes			
NON LETTRE	14(30,4)	4(4,8)	18(14,0)
PRIMAIRE	13(28,2)	14(16,9)	27(20,9)
MOYEN	6(13,0)	38(45,8)	44(34,1)
SECONDAIRE	9(19,6)	18(21,7)	27(20,9)
UNIVERSAIRE	4(8,7%)	9(10,8)	13(10,1)
Niveau économique			
Bas	1(2,2)	1(1,2)	2(1,6)
MOYEN	44(95,7)	80(96,4)	124(96,1)
HAUT	1(2,2)	2(2,4)	3(2,3)
Lieu de résidence			
Rural	29(63,0)	33(39,8)	62(48,1)
Urbain	17(37,0)	50(60,2)	67(51,9)
Assurance Sociale			
Oui	24(52,2)	83(100,0)	107(82,9)
Non	22(47,8)	0(0,0)	22(17,1)

La répartition des cas et témoins par tranche d'âge figurent dans le graphe 1

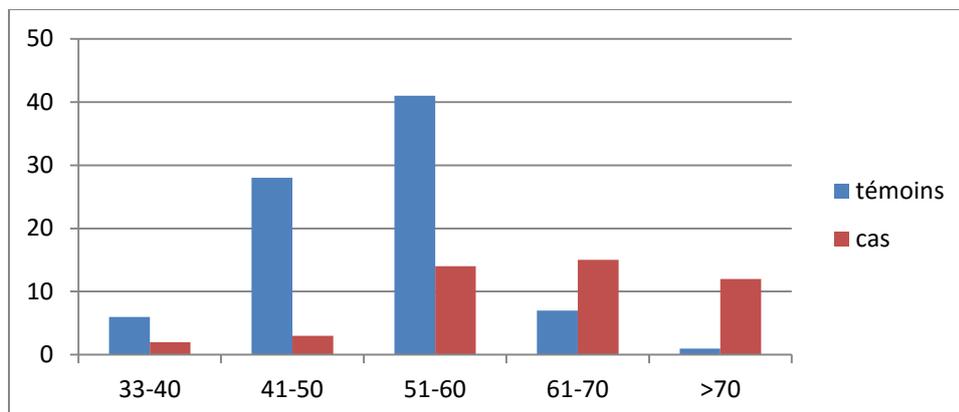


Figure 1: La répartition des cas et témoins par tranche d'âge

Tableau 16: Moyenne d'âge pour chaque type d'hémopathies malignes

Type de maladie	Moyenne d'âge	N	Ecart-type
Leucémie lymphoïde chronique	65,00	5	11,726
Lymphomes non hodgkin	57,84	19	12,411
Myélome multiple	65,32	22	8,380

Tableau 17: Moyenne d'âge du patient lors de diagnostic de la maladie

Type de maladie	Moyenne	N	Ecart-type
Leucémie lymphoïde chronique	63,60	5	12,300
Lymphomes non hodgkin	55,68	19	13,429
Myélome multiple	61,64	22	9,757
Total	59,39	46	11,842

La répartition par sexe des 3 types d'hémopathies malignes résumées dans le tableau 18

Tableau 18: Type de maladie selon le sexe

Type de maladie \ Sexe	Femme	Homme	Total
	N (%)	(N %)	(N %)
Leucémie lymphoïde Chronique	1(2,17)	4(8,69)	5(10,86)
Lymphomes non hodgkin	6(13,04)	13(28,26)	19(41,30)
Myélome multiple	8(17,39)	14(30,43)	22(47,82)
TOTAL	15(32,60)	31(67,39)	46(100)

Les comparaisons entre les cas et les témoins en fonction des habitudes de vie sont résumées dans le tableau **19**.

Tableau 19: Habitudes de vie chez les cas et les témoins (Odd ratio brut)

	Cas N (%)	Témoins N (%)	OR (IC95%)	p
Avoir un jardin dans la maison	1(2,2)	0(0,0)	0,352(0,278-0,445)	1,818
Tabagisme	19(41,3)	43(51,8)	0,655(0,316-1,356)	0,253
Habitat dans une ferme	8(17,4)	14(16,9)	1,038(0,399-2,695)	0,940
Résidence rurale	29(63,0)	33(39,8)	2,585(1,230-5,432)	0,011

Les comparaisons entre les cas et les témoins en fonction de la distance par rapport à une ferme sont résumées dans le tableau **20**

Tableau 20 : Distance de l'habitat par rapport à une ferme

Distance	Cas N (%)	Témoins N (%)
<50m	4(8,7)	9(10,8)
50-500m	3(6,5)	4(4,8)
>500m	1(2,2)	1(1,2)
NC	38(82,6)	69(83,1)

La répartition des cas et des témoins selon la fonction principale sont figurées dans le tableau **21**

Tableau 21: Les professions de la population d'étude

Profession	Témoins N %	Cas N %	Total N %
Administrateur	9(10,8%)	5(10,9%)	14(10,9%)
Agent d'entretien	1(1,2%)	0(0,0%)	1(0,8%)
Agent d'exploitation	4(4,8%)	0(0,0%)	4(3,1%)
Agent de sécurité	22(26,5%)	3(6,5%)	25(19,4%)
Agent polyvalent	1(1,2%)	0(1,2%)	1(0,8%)
Agriculteur	1(1,2%)	5(10,9%)	6(4,7%)
Aide soignante	1(1,2%)	0(0,0%)	1(0,8%)
Cadre commercial	2(2,4%)	1(2,2%)	3(2,3%)
Chauffeur	12(14,5%)	5(10,9%)	17(13,2%)
Chef d'équipe	1(1,2%)	0(0,0%)	1(0,8%)
Comptable	0(0,0%)	1(2,2%)	1(0,8%)
Conducteur machine	2(2,4%)	0(0,0%)	2(1,6%)
Cordonnier	0(0,0%)	1(2,2%)	1(0,8%)
Educateur de sport	0(0,0%)	1(2,2%)	1(0,8%)
Electricien	0(0,0%)	1(2,2%)	1(0,8%)
Emballleur	4(4,8%)	0(0,0%)	4(3,1%)
Enseignant	0(0,0%)	2(4,3%)	2(1,6%)
Femme au foyer	0(0,0%)	12(26,1%)	12(9,3%)
Femme de ménage	6(7,2%)	1(2,2%)	7(5,4%)
Garde communale	1(1,2%)	1(2,2%)	2(1,6%)
Infirmier	4(4,8%)	0(0,0%)	4(3,1%)
Ingénieur	2(2,4%)	0(0,0%)	2(1,6%)
Juge	0(0,0%)	1(2,2%)	1(0,8%)
Maçon	0(0,0%)	2(4,3%)	2(1,6%)
Manouvrier	1(1,2%)	2(4,3%)	3(2,3%)
Mécanicien	1(1,2%)	1(2,2%)	2(1,6%)
Médecin	1(1,2%)	0(0,0%)	1(0,8%)
Policier	0(0,0%)	1(2,2%)	1(0,8%)
Polisseur	1(1,2%)	0(0,0%)	1(0,8%)
Sablage	1(1,2%)	0(0,0%)	1(0,8%)
Technicien	4(4,8%)	0(0,0%)	4(3,1%)
Vendeuse	1(1,2%)	0(0,0%)	1(0,8%)

Les comparaisons entre les cas et les témoins en fonction des expositions professionnelles sont résumées dans le tableau **22**

Tableau 22: Caractéristiques professionnelles chez les cas et les témoins (Odd ratio brut)

	Cas N (%)	Témoins N (%)	OR (IC95%)	p
Exposition professionnelle	11(23,9)	20(24,1)	0,990(0,426-2,302)	0,981
Avoir travaillé dans une ferme	2(4,3)	5(6,0)	0,709(0,132-3,808)	0,687
Avoir travaillé dans l'agriculture	10(21,7)	11(13,3)	1,818(0,707-4,679)	0,211
Culture de céréale	10(21,7)	7(8,4)	3,016(1,062-8,568)	0,032
Culture D'arbres fruitiers	4(8,7)	6(7,2)	1,222(0,327-4,575)	0,765
Culture de la vigne	2(4,3)	2(2,4)	1,841(0,251-13,522)	0,370
Avoir utilisé des pesticides	7(15,2)	6(7,2)	2,303(0,725-7,322)	0,149
Elevage de bovins	9(19,6)	4(4,8)	4,804(1,389-16,615)	0,008
Elevage ovins	9(19,6)	4(4,8)	4,804(1,389-16,615)	0,008
Elevage de poules	5(10,9)	0(0,0)	0,331(0,257-0,425)	0,002
Avoir contact avec fruits légumes fleur (vente, stockage, achat)	1(2,2)	6(7,2)	0,285(0,033-2,445)	0,225
Avoir utilisé des solvants	5(10,9)	14(16,9)	0,601(0,202-1,791)	0,357
Avoir appliqué de la peinture	1(2,2)	6(7,2)	0,285(0,033-2,445)	0,225
Etre exposé au rayonnement ionisant	0(0,0)	1(1,2)	0,641(0,563-0,729)	0,455

9 DISCUSSION

Cette étude avait pour but de rechercher la présence d'un lien de causalité (facteur de risque) entre exposition professionnelle et environnementale et le développement de certaines hémopathies malignes (LNH, MM, LLC). L'effectif est relativement faible du fait de la période de recueil des données qui était de 7 mois (de janvier au juillet 2023).

Nous avons choisi cette étude en raison de l'augmentation d'incidence mondiale d'hémopathies malignes ces dernières décennies sans causes bien identifiées, surtout en milieu agricole d'où la suspicion des facteurs de risque potentiellement environnementaux liés aux habitudes de vie ou à l'activité professionnelle, Et vu la richesse bibliographique à propos de ces facteurs, Aussi la reconnaissance de lymphome non hodgkinien en France comme maladie professionnelle lors de l'exposition aux pesticides au titre de tableau agricole numéro 59 depuis 2015 et du myélome multiple et leucémie lymphoïde chronique dans la mise à jour de 11/04/2019 du même tableau.

Les difficultés : La principale difficulté c'était l'état grabataire ou confusionnel de certains patients.

Au total 129 sujets ont été inclus dans cette étude soit 46 cas et 83 témoins. Il y avait une prédominance des hommes parmi les cas (81,4 %) avec un âge moyen de 62,20 ans (**tableau 15, 16**).

L'âge moyen au moment du diagnostic de la maladie était $59,3 \pm 11,8$ ans et 40 % des cas LLC avaient un âge > 70 ans, 36,8% des cas LNH avaient un âge entre 51 et 60 ans et 45,5% des cas MM avaient un âge entre 61-70 ans. (**Tableau 17, figure 1**)

Dans la plus part des études, la médiane des âges au diagnostic pour l'ensemble des hémopathies est de 68 ans et la moyenne est à 64 ans [1]

Expositions environnementales liées aux habitudes de vie

Les habitudes de vie sont résumées dans le (**tableau 19**)

Les comparaisons entre les cas et les témoins en fonction des expositions environnementales liées aux habitudes de vie sont résumées dans le tableau 19. Dans cette analyse, les OR étaient significativement augmentés pour l'habitat rural OR= 2,585 ; (IC95% : 1,230-5,432) (p=0,011)

De même pour une étude antérieure(2016) réalisée au niveau de notre service ou l'habitat en milieu rural était significativement liée au développement de LNH (OR = 4,383 ; IC 95 % : 2,160–8,892)[75]

Il n'y avait pas de risque augmenté significatif de LNH, MM, LLC pour les différentes habitudes de consommation étudiées l'alcool et le tabac (OR tabac=0,655 ;(IC 95 % : 0,316-1,356) (P=0,253), ni pour l'habitat dans une ferme ; OR= 1,038 ;(IC95% : 0,399-2,695) (P=0 ,940)

Pour le tabagisme, des études cas-témoins menées auprès de 622 hommes blancs atteints de lymphome non hodgkinien et de 820 témoins de l'Iowa et du Minnesota (États-Unis 1992) et de 173 hommes blancs atteints de myélome multiple et de 452 témoins de l'Iowa ont permis d'étudier la relation entre ces cancers et le tabagisme. Les risques étaient significativement élevés pour tous les lymphomes (odds ratio [OR]=1,4), les lymphomes de haut grade (OR=2,3). Le risque de myélome multiple n'était pas significativement élevé chez les fumeurs de tabac ou de cigarettes. Trois autres études ont suggéré un risque accru (rapports de cotes, 1,4-3,8) pour le LNH **associé** au tabagisme, le risque augmentait avec la quantité de consommation[76]

Expositions environnementales liées à l'activité professionnelle

Les comparaisons entre les cas et les témoins en fonction des expositions professionnelles sont résumées (**tableau 21,22**)

La répartition par niveau socioprofessionnel, **n'était pas significativement** différente entre les cas et les témoins. La proportion d'agriculteurs dans les cas était 10,9% (5 sujets) contre 1,2% (1 témoin)

Dans la littérature, dès 1968, il a été montré que les agriculteurs californiens et les personnes habitant en zone rurale en Norvège présentaient de plus forts taux de mortalité pour certaines HM, En 1992, une première méta-analyse généraliste montrait des élévations de risques de 5 % [IC95 % = 0,98-1,12] de LNH, de 12 % [IC95 % = 1,04-1,21] de MM, les nuisances pouvant entraîner des risques de HM en milieu agricole (poussières, mycotoxines, gaz d'échappement, virus animaux...)[77]

L'utilisation de pesticides **n'était pas significative** OR=2,303 ; IC95% :(0,725-7,322) (p= 0,149).

Dans notre étude l'analyse montrait qu'il existait un OR **significatif** plus élevé de (LNH, MM, LLC) chez les travailleurs dans les cultures céréales avec un OR=3,016(IC95% :1,062-8,568)p(0,032)

Ainsi un risque **significatif** pour l'élevage des bovins et ovins a été retrouvé (OR=4,804(IC95% :1,389-16,615) P(0,008)).

- Concernant l'utilisation de **pesticides**, Goodman et al. (2015, 2017) ont rapporté que aucune augmentation du risque entre l'exposition au de acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4 D) et de LNH parmi neuf études (OR=0,97, IC à 95 % 0,77-1,22)[78]

Aussi, Leon et al (2014) ; Mink et al. (2012) et Acquavella et al. (2016) ont conclu qu'il n'y avait pas d'association entre le glyphosate et le LNH[78].

Par contre Merhi et al (2007) ont réalisée une méta-analyse de 13 études cas-témoins portant sur l'apparition de cancers hématopoïétiques (lymphome non hodgkinien, leucémie et myélome multiple) , dans les professions liées aux pesticides, afin de procéder à une évaluation qualitative et quantitative d'une éventuelle relation, une augmentation significative du risque de LNH a été constatée (OR = 1,35 ; 95% CI = 1,2-1,5). En outre, des risques accrus de leucémie (OR = 1,35 ; 95% CI = 0,9-2) et de myélome multiple (OR = 1,16 ; 95% CI = 0,99-1,36) ont également été détectés. Les résultats montrent qu'une longue période d'exposition (plus de 10 ans) entraîne une augmentation du risque de tous les cancers hématopoïétiques et de LNH par des fractions de 2,18 (IC 95 % = 1,43-3,35) et de 1,65 (IC 95 % = 1,08-2,51), respectivement [79].

Une méta-analyse réalisée par Luo et al (2016), incluant les données de 13 études cas témoins, a mis en évidence une augmentation significative du risque de LNH en cas d'exposition aux principaux organochlorés (OR: 1,40; IC 95 %: 1,27–1,56) des associations fortes ont été observées pour le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE, OR = 1,38, IC 95 % 1,14 à 1,66), l'hexachlorocyclohexane (HCH, OR = 1,42, IC 95% 1,08 à 1,87), le chlordane (OR = 1,93, 95 % CI 1,51 à 2,48) et l'hexachlorobenzène (HCB, OR = 1,54, 95 % CI 1,20 à 1,99)[80].

L'expertise collective de l'Inserm concluait à une présomption forte d'un lien avec l'exposition aux pesticides pour les MM et LNH et à une présomption moyenne pour les leucémies[46].

Les organophosphorés semblent également être un facteur de risque de LNH. Une méta-analyse (2017) a conclu à un lien significatif entre l'exposition à trois organophosphorés (diazinon, terbufos et malathion) et la survenue de LNH[9, 81]

Smith et al (2017) ont réalisé une méta-analyse (12 études d'observation, 11 études cas-témoins et une étude de cohorte ont été incluses) sur les associations entre le LNH et l'exposition à l'herbicide 2,4-D(2,4-dichlorophénoxyacétique). Le risque relatif résumé de LNH à partir des résultats d'études comparant les sujets jamais exposés au 2,4-D à ceux qui n'y ont jamais été exposés était de 1,38 (IC à 95 %, 1,07-1,77)[82].

Zheng et al (2001) ont mené une analyse groupée de trois études cas-témoins basées sur la population et menées dans quatre États du Midwest des États-Unis. Au total, 985 hommes blancs et 2 895 sujets témoins ont été inclus dans cette analyse. Les agriculteurs ayant déjà utilisé des pesticides à base de carbamates présentaient un risque accru de LNH de 30 à 50 %, avec (OR,1,5 ; IC à 95 %, 1,0 à 2,0). Un risque plus élevé a également été observé parmi ceux qui avaient 5 jours par année d'utilisation. L'analyse par type histologique a révélé un risque significativement plus élevé pour les lymphomes à petites cellules pour tous les agriculteurs [83].

Baris et al (2005) n'ont trouvé qu'une faible association avec l'utilisation de DDT (OR 1.2, 95% CI 1.0-1.6) dans une analyse groupée des mêmes cohortes, bien que le risque ait été multiplié par 1,5 (IC à 95 % : 1,0-2,6). chez les agriculteurs ayant ≥ 15 ans d'exposition[84].

L'étude NAPP 2013(North American Pooled Project) a pour but de recherche les associations entre les expositions agricoles et les risques de lymphomes non hodgkiniens, de lymphomes hodgkiniens, de myélomes multiples et de sarcome des tissus mous chez les hommes canadiens et américains

basée sur résultat de 3 études cas-témoins. Cinq pesticides aux modes d'actions différents ont été associés à la survenue spécifique de lymphomes et de leucémies : d'une part, le lindane, classé comme cancérigène avéré (groupe 1) et, d'autre part, le DDT, le diazinon, le malathion et le glyphosate, classés comme cancérigènes probables pour l'Homme (groupe 2A) . L'étude a montré des augmentations significatives du risque de MM chez les hommes utilisateurs de l'insecticide carbamate carbaryl (OR = 2,02 [IC95 % = 1,28-3,21]), du fongicide captane (OR = 1,98 [IC95 % = 1,04-3,77]) ou de l'insecticide organochloré DDT (OR = 1,44 [IC95 % = 1,05-1,97])[70]

Fazzi et al (2010) ont conçu une nouvelle étude tenant compte d'un temps de **latence de 10** à 15 ans entre l'exposition aux herbicides et l'apparition d'un LNH[85].

Lee et al ont analysé les données d'une étude cas-témoins menée dans l'Iowa (1998 et 2000)et basée sur 668 cas diagnostiqués avec un LNH et 543 témoins **ils sont rapporté que, bien que l'asthme n'augmente pas le risque de lymphome non hodgkinien (LNH), le risque lié à l'exposition aux pesticides était plus élevé chez les asthmatiques que chez les autres. Les sujets asthmatiques** ayant probablement été exposés à des pesticides présentaient toutefois un risque plus élevé de LNH (OR = 1,7 ; 95% CI 0,3-9,1) que les sujets non asthmatiques (OR = 0,9 ; 95% CI 0,6- 1,5), bien que l'interaction entre l'asthme et l'exposition aux pesticides n'ait pas été statistiquement suffisante hypothèse d'une modification de l'effet entre l'asthme et l'exposition aux pesticides dans le développement du LNH par inhibition de certains aspects du système immunitaire. [86]

Park et al (2009) ont réalisé une étude de cohorte prospective pour évaluer l'association entre l'exposition au paraquat au cours de la vie et l'incidence du cancer chez les applicateurs de pesticides agréés le risque de lymphome non hodgkinien (LNH) était significativement élevé (RR=1,51, [95 % CI=1,01-2,26]). Lorsque l'on compare les personnes ayant déjà utilisé du paraquat à celles qui n'en ont jamais utilisé [87].

Tual et al ont réalisée une étude sur 269 MM incidents identifiés par les registres du cancer entre l'inscription (2005-2007) et 2013, Le risque de MM était accru chez les agriculteurs qui ont commencé à utiliser des pesticides sur les cultures dans les années 1960, en particulier chez ceux qui appliquent des pesticides sur le maïs >20 ans, OR 1,73, (IC95% 1,08, 2,78, p < 0,01)[88]

- Pour **le contact avec les animaux** en général et l'élevage de bovins et ovins plus précisément nous avons trouvé une association significative OR=4,804(IC95% :1,389-16,615) P=0,008 (**tableau 22**). La surmortalité par LNH dans le secteur agricole, rapportée par certaines études, est attribuée à une possible **cause infectieuse** d'origine animale, mais le rôle des pesticides est également évoqué.

L'étude de Fritschi (2002) de type cas-témoin en population générale: 1,577 cas versus 4,688 témoins, rapporte une augmentation du risque de LNH en cas de contact professionnel avec des animaux (OR: 1,8 IC 95 %: 1,1-2,9)[89]

L'étude de Lee (2002), étude de mortalité chez des éleveurs: 267,479 sujets inclus entre 1984 et 1993 368 cas de LNH, retrouve une augmentation du risque de décès par LNH, taux de mortalité comparée de 1,7 (IC 95 %: 1,06-1,3)

À l'inverse, ce risque n'est pas retrouvé dans une étude cas-témoins multicentrique menée entre 1998 et 2004 incluant 2007 cas de LNH, 339 cas de LH et 2,462 contrôles. Les auteurs ne retrouvent pas d'association entre exposition professionnelle à la viande et risque de lymphome.

Svec et al ont réalisé une étude cas-témoins basée sur la population à partir des données des certificats de décès de 1984 à 1998 dans 24 États américains afin d'évaluer le risque de mortalité par néoplasme LH associé à l'exposition professionnelle aux animaux . Des risques accrus de LNH, de myélome multiple et de leucémie ont été associés aux professions impliquant une exposition animale. Les différences régionales de risque impliquent que les risques peuvent être associés à l'exposition à un bétail ou à des pratiques agricoles spécifiques. Toutefois, ces associations

peuvent être perturbées par d'autres expositions liées à l'agriculture, telles que les pesticides. [90]. Par exemple, un risque accru de lymphome non hodgkinien (LNH) a été associé au contact avec tout type de bétail aux États-Unis. L'exposition au bétail pendant ≥ 5 ans était associée à un risque accru de LNH (OR, 1,6 ; 95% CI, 1,0-2,5), tout comme l'exposition aux porcs pour tous les LNH (OR, 1,8 ; 95% CI, 1,2-2,6) et pour la DLCL (OR, 2,0 ; 95% CI, 1,2-3,4).[91] .

En revanche, en Allemagne, il y avait une association inverse avec le LNH à la suite d'un contact avec des moutons, des chèvres, des lapins et des lièvres. Certaines données suggèrent que les travailleurs qui exercent des professions liées aux animaux courent un risque accru de développer des cancers lymphohématopoïétiques. Cette étude visait à examiner le risque de leucémie, de lymphome non hodgkinien (LNH) et de myélome multiple associé à l'exposition professionnelle aux animaux. Une étude cas-témoins multi-sites, basée sur la population et utilisant des questionnaires envoyés par la poste, qui s'est déroulée dans huit des dix provinces canadiennes, entre 1994 et 1998. Il y a eu 1023 cas de leucémie, 1577 cas de LNH et 324 cas de myélome multiple (tous confirmés histologiquement) et 4688 témoins basés sur la population. Les professions liées aux animaux ont été identifiées à partir des antécédents professionnels au cours de la vie. Les sujets occupant des emplois liés aux animaux ont été comparés aux autres à l'aide d'une régression logistique pour le risque de leucémie, de LNH et de myélome multiple. Par rapport aux sujets non exposés professionnellement aux animaux, l'exposition professionnelle aux bovins de boucherie a augmenté les risques de leucémie (odds ratio (OR) 2,0, CI 95% (1,2-3,3) et de LNH (OR 1,8, 95% CI 1,1-2,9). Aucune autre exposition animale n'a été associée de manière cohérente au risque de cancer lymphohématopoïétique[92].

Dans la CNAF (cancer dans la population agricole norvégienne), un risque élevé de lymphome lymphoplasmocytaire/Waldenstrom a été observé chez les éleveurs de volailles (HR = 1,55), IC 95 % : 0,99, 2,42)[93].

Des risques accrus de LNH, de MH, de myélome multiple et de leucémie ont été associés à des professions impliquant une exposition à des animaux, les risques peuvent être associés à l'exposition à des élevages ou des exploitations agricoles spécifiques [90].

Tual et al (2019) dans la même étude ont trouvée une relation significative quant à utilisation des **insecticides sur les animaux** (OR= 1,48, IC95% :1,11, 1,98), en particulier chez les éleveurs de chevaux (≥ 10 ans : OR 2,77, IC95% : 1,22-6,27, $p = 0,01$). Egalement sont observées des risques élevés significatifs liés à l'utilisation de **désinfectants dans les étables** [88].

- **Solvant organique** : pour l'exposition aux solvants nous n'avons pas trouvé une association significative 0,601(0,202-1,791) $p=0,357$ (**tableau 22**)

Par contre Zheng R et al (2015) ont réalisé une méta-analyse pour explorer l'association entre les travailleurs exposés au pentachlorophénol(PCP) qui est considéré comme un cancérigène probable pour les lymphomes et néoplasmes hématopoïétiques. Les données ont été extraites de 20 études publiées entre 1986 et 2012. Le résultat de cette recherche suggère une association significative OR= 2,57 (IC 95 %= 1,52-4,35 [94].

Orsi Laurent et al ont menée une étude cas-témoins hospitalière française sur l'exposition aux solvants organiques, menée dans six centres en 2000-2004. Les analyses ont porté sur 491 patients de sexe masculin (244 cas de lymphome non hodgkinien (LNH), 87 cas de lymphome hodgkinien, 104 cas de syndrome lymphoprolifératif et 56 cas de myélome multiple) et 456 témoins, a montrée une

association très modeste entre l'exposition à ces produits et le risque de LNH (OR:1,4; IC 95 %: 1,0–2,0; $p = 0,06$), L'exposition au benzène pur n'était pas significativement liée au LNH (OR=3,4 (0,8 à 15,0)). Les intensités maximales les plus élevées d'exposition au benzène étaient associées au lymphome diffus à grandes cellules (OR=2,1 (IC95% :1,0 à 4,6)[95]

Kirkeleit et al(2008) ont réalisé une étude de cohorte historique pour déterminer si les travailleurs de l'industrie pétrolière norvégienne en amont, exposés au pétrole brut et à d'autres produits contenant du benzène, présentent un risque accru de développer divers sous-types de néoplasmes hématologiques. Ils ont retrouvé un risque excessif de néoplasmes hématologiques (sang et moelle osseuse) OR= 1,90, IC 95 % (1,19-3,02), les salariés les plus exposés au benzène ont un risque relatif augmenté de myélome multiple OR: 2,49 IC 95 %: 1,21-5,13). L'étude ne retrouve pas d'augmentation de risque de LNH[96].

L'étude de cohorte rétrospective de Hayes dans l'industrie du caoutchouc qui porte sur 74,828 travailleurs exposés au benzène versus 35,805 sujets non exposés de 1972 à 1987 dans 12 villes de Chine. Le RR pour tous les néoplasmes hématologiques combinés était de OR= 2,2 ;IC95 % = 1,1-4,2 ainsi pour les travailleurs exposés au benzène pendant 10 ans ou plus avaient un RR de lymphome non hodgkinien OR= 4,2 IC 95 %: 1,1-15,9 [97], Les travailleurs exposés aux huiles et aux graisses (lymphome folliculaire) OR=2 ;(IC95% :1,3-3,1)[98], Les solvants autre que le benzène semble être associé au lymphome folliculaire et au lymphome diffus OR=2,4 ;(IC95% :1,2-5,0)[98]

- **Teintures capillaires**

Dans notre étude nous n'avons pas cherché l'exposition aux teintures capillaires,

Une étude cas-témoins sur le LNH au Nebraska a montré un risque deux fois plus élevé de LNH associé à l'utilisation de teintures capillaires, Une autre étude, ont constaté un risque accru de LNH OR= 2,0 (IC = 1,3-3,0) chez les femmes qui utilisaient des teintures capillaires, en particulier des teintures permanentes et de couleur foncée (odds ratios,2.0-4.1). Une longue durée d'utilisation et un âge précoce au moment de la première utilisation tendaient à augmenter le risque. Des risques accrus ont également été pour le myélome multiple (odds ratio, 1,8). Ces résultats sont expliqués par les nombreux composés mutagènes et cancérigènes présents dans les teintures capillaires. Les colorants capillaires pourraient donc être un facteur étiologique important dans l'épidémie actuelle de LNH[99].

Bernard et al ont constaté que l'utilisation de sprays capillaires était associée à un risque accru de LNH chez les jeunes femmes (OR= 4,7)[100]

- **Formaldéhyde**

Un risque accru statistiquement significatifs lors de l'exposition au **formaldéhyde** pour toutes les tumeurs malignes lymphohématopoïétiques (OR = 1,37 ; IC à 95 % = 1,03 à 1,81, $P = 0,02$) et le lymphome de Hodgkin (OR = 3,96 ; IC à 95 % = 1,31 à 12,02, $P = 0,01$). Des associations statistiquement non significatives ont été observées pour le myélome multiple (OR = 2,04 ; IC 95 % = 1,01 à 4,12, $P > 0,50$), toutes les leucémies (OR = 1,42 ; IC 95 % = 0,92 à 2,18, $P = 0,12$) et la leucémie myéloïde (OR = 1,78 ; IC 95 % = 0,87 à 3,64, $P = 0,13$)[101].

Par contre selon Harvey Checkoway et al (2012), il n'y a pas de preuves épidémiologiques cohérentes ou solides que le formaldéhyde est lié de l'une ou l'autre des HM, y compris les leucémies, les leucémies myéloïdes et les leucémies myéloïdes aiguës. Dans la majorité des études de cohortes

professionnelles, les estimations du risque spécifique de HM étaient cohérentes résultats de notre l'étude [102]

- **Champs électromagnétiques** : dans notre étude nous n'avons pas trouvé des cas d'exposition aux CEM.

Tynes et Haldorsen ont réalisé une étude cas-témoins chez des sujets de plus de 16 ans ayant résidé à proximité de lignes à haute tension: Il n'est en outre retrouvé aucune augmentation du risque de lymphomes ou de myélome multiple[103].

Plusieurs études conduites auprès d'ouvriers travaillant dans l'industrie électrique ont conclu à une augmentation du risque de LNH attribué à une exposition aux CME, Cano et al (2001): étude de cohorte rétrospective en population générale portant sur un effectif total de 2,881 315 sujets (7,610 cas), inclus entre 1970 et 1989. L'exposition présumée aux CME (transports et télécommunication) augmente le risque de développer un LNH par 2,43 à 3,43 ($p < 0,05$)[104]

Les données sont insuffisantes pour conclure définitivement sur le caractère cancérogène ou non des champs électromagnétiques de basse fréquence.

Karipidis et al ont réalisé une étude cas témoins La population étudiée était composée de 694 cas de LNH, diagnostiqués pour la première fois entre le 1er janvier 2000 et le 31 août 2001, et de 694 témoins provenant de deux régions d'Australie, OR=1,48 (IC à 95 % : 1,02 Ces résultats soutiennent faiblement l'hypothèse selon laquelle l'exposition professionnelle à des champs magnétiques de 50/60 Hz augmente le risque de LNH [105].

10 CONCLUSION :

Nos résultats ont montré que les pesticides et les solvants organiques n'étaient pas associés à un risque élevé des HM, Par contre le lien entre la résidence rurale, l'élevage et ces HM étaient positif

Des études supplémentaires à grande échelle sont nécessaires pour mieux évaluer cette relation de causalité.

ANNEXE 1

Les facteurs de risque des HM

Risque chimique	<p>Les pesticides :</p> <p>Type : L'étude NAPP 2013 (Busson, A., et al)</p> <p>Durée d'exposition : ->10 ans (Merhi et al 2007) -Au moins 5 j par année (Zheng et al 2001)</p> <p>Latence de 10- 15 ans (Fazzi et al 2010)</p> <p>Associé aux ATCD – cancer hématologique -asthme (Lee et al 2000)</p>
	<p>Les solvants organiques :</p> <p>Type :- Benzène (Kirkeleit et al 2008) -toluène et au xylène et LLC (Constantini et al 2008)</p> <p>-pentachlorophénol(PCP)(Zheng R et al 2015)</p> <p>Durée : pendant plus de cinq ans (Dryver et al 2004)</p> <p>Concentration et ancienneté d'exposition : (Paxton et al 1996)</p>
	Formaldéhyde : Une intensité moyenne ou une exposition cumulée(Freeman et al 2009)
	Teintures capillaires : longue durée d'utilisation et un âge précoce (Cantor et al 1988)
Risque physique	Rayonnement ionisant : Une association dose-réponse (Richardson et al 2009)
	Champs électromagnétique : CEM de basse fréquence (Karipidis et al 2007)
	Radiofréquence : (Fabbro-Perray 2001)
Risque biologique	Extra-professionnelle : - VIH – VHC - <i>Helicobacter pylori</i> - EBV
	<p>Contact d'animaux :</p> <p>Type : tout types de bétails (Tranah et al 2008), Volailles (El-Zaemey, S., et al 2019)</p> <p>Le fait d'avoir grandi dans une ferme d'élevage (Mannetje et al 2012)</p> <p>Utilisation des insecticides sur les animaux ou désinfectants dans les étables (Tual et al 2019)</p> <p>Cause infectieuse d'origine animale (Fritschi et al 2002)</p>

BIBLIOGRAPHIE :

1. Arnoux. Epidémiologie des principales hémopathies malignes dans le département de l'Isère; A. and i. etsurvie. Médecine humaine et pathologie, *Epidémiologie des principales hémopathies malignes*. 2020.
2. Feugier, P.F.-C., L.; Perrot, A., *EMC Lymphomes non hodgkiniens : prise en charge*. Traité de médecine AKOS, Numéro 1, , 2019. **Volume 22**(EMC): p. Page 1-7.
3. *General Blood Cancers*. Facts 2020-2021 provides updates from the American Cancer Society's Cancer Facts & Figures 2021 (published online in 2021, 2021).
4. Questel, F.P.p.e.d.l.e., Volume 30, Numéro 3, Page 1-12, *Pathologie professionnelle et de l'environnement*. 2011. **30**: p. 1-12.
5. Telle-Lamberton M, N.K., Grémy I. Hémopathies malignes : évolutions et comparaisons en France et en Île-de-France. Paris : Observatoire régional de santé Île-de-France, 2020, *hémopathie malignes rapport général 2020* 2020.
6. Rodriguez-Abreu, D., A. Bordoni, and E. Zucca, *Epidemiology of hematological malignancies*. Ann Oncol, 2007. **18 Suppl 1**: p. i3-i8.
7. BRUNEAU¹, J., D. CANIONI¹, and T. MOLINA¹, *Classification OMS 2016 des hémopathies lymphoïdes matures*. 2017.
8. al, A.D.e., *Classifications et index pronostiques des hémopathies malignes*. . Blood 2016;127:2391. Swerdlow SH et al. Blood 2016;127:2375. 20.
9. Paillassa, J.P., A., *Facteurs de risque professionnels et environnementaux dans les hémopathies malignes*. hématologie 2021. **32**: p. 1-8.
10. TRIQUI, C., *Étude familiale du lymphome non-Hodgkinien dans la région Nord Ouest de l'Algérie*. Université de Tlemcen-Abou Bekr Belkaid.
11. Lasfargues, G., *Les lymphomes non hodgkiniens et les pesticides*. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2017. **201**(7-9): p. 1161-1173.
12. Rosenwald, A., et al., *The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(25): p. 1937-1947.
13. Hecht, J.L. and J.C. Aster, *Molecular biology of Burkitt's lymphoma*. Journal of Clinical Oncology, 2000. **18**(21): p. 3707-3721.
14. Dozzo, M., et al., *Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges*. Adolescent health, medicine and therapeutics, 2016: p. 11-29.
15. Solal-Céligny, P., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index*. Blood, 2004. **104**(5): p. 1258-1265.
16. Geisler, C.H., et al., *The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT)*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. **115**(8): p. 1530-1533.
17. Harris, M.E., *International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes*. J clin oncol, 2008. **26**: p. 4124-30.
18. Laurent, C., et al., *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes*. Annals of Oncology, 2016. **27**(2): p. 306-314.
19. SHIPP, M.A., *International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med., 1993. **329**: p. 987-994.
20. Casasnovas, R.-O., et al., *FDG-PET-driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2017. **130**(11): p. 1315-1326.
21. Ribrag, V., et al., *Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial*. The Lancet, 2016. **387**(10036): p. 2402-2411.

22. Hermine, O., et al., *Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network*. The Lancet, 2016. **388**(10044): p. 565-575.
23. Barrington, S.F., et al., *Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group*. Journal of clinical oncology, 2014. **32**(27): p. 3048.
24. Poullot, E.G., P., *Classification de l'OMS 2016 des lymphomes non hodgkiniens*. Hématologie, Numéro 3,, août 2022. **Volume 33**,: p. Page 1-21.
25. Cairoli, A. and M.A. Duchosal. *Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques*. in *Forum Med Suisse*. 2013.
26. Harret, N.A.E. and M.L. Boughanem, *Etude De Hémato-Toxicité Chez Les Patients Attente De Myélome Multiple Dans L'est De l'Algérie*. 2020, Universite laarbi tebessi tebessa.
27. Chaubert, A.B., F. Delacrétaz, and P.-M. Schmidt. *Myélome multiple*. in *Schweizerische Medical Forum*. 2005.
28. Zouaoui, Z., et al., *Myélome Multiple du sujet âgé. Étude multicentrique de l'ouest Algérien*. Hématologie Revue Algérienne d', 2015(10-11): p. 2005.
29. Vrancken, L., et al., *Nouveautés dans la prise en charge du myélome*. Revue Médicale Suisse, 2018. **5**.
30. Hsi, E.D., et al., *CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma*. Clinical Cancer Research, 2008. **14**(9): p. 2775-2784.
31. Ludwig, H., et al., *Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network*. Leukemia, 2018. **32**(7): p. 1542-1560.
32. Vrancken, L., et al., *NOUVEAUTÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME*. revue médicale suisse 2018.
33. Jacque, N. and V. Leblond, *La leucémie lymphoïde chronique: mise au point*. La Presse Médicale, 2019. **48**(7-8): p. 807-815.
34. Richardson, D.B., et al., *Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS)*. Bmj, 2015. **351**.
35. Alavanja, M.C. and M.R. Bonner, *Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review*. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2012. **15**(4): p. 238-63.
36. Costopoulos, M.L.G.-T., M., *Immunophénotypage lymphocytaire dans les syndromes lymphoprolifératifs chroniques*. Biologie médicale, 2013. **Volume 8**: p. Page 1-13.
37. Matutes, E. and D. Catovsky, *The value of scoring systems for the diagnosis of biphenotypic leukemia and mature B-cell disorders*. Leukemia & Lymphoma, 1994. **13**(sup1): p. 11-14.
38. Moreau, E.J., et al., *Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b)*. American journal of clinical pathology, 1997. **108**(4): p. 378-382.
39. Palumbo, G.A., et al., *CD200 expression may help in differential diagnosis between mantle cell lymphoma and B-cell chronic lymphocytic leukemia*. Leukemia research, 2009. **33**(9): p. 1212-1216.
40. Mostafalou, S. and M. Abdollahi, *Pesticides: an update of human exposure and toxicity*. Arch Toxicol, 2017. **91**(2): p. 549-599.
41. Meister, A., et al., *Malignant lymphoma in the HIV-positive patient*. European journal of haematology, 2018. **101**(1): p. 119-126.
42. Arcaini, L., et al., *Indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: clinical and virological features and role of antiviral therapy*. Clinical and Developmental Immunology, 2012. **2012**.
43. Farinha, P. and R.D. Gascoyne, *Helicobacter pylori and MALT lymphoma*. Gastroenterology, 2005. **128**(6): p. 1579-1605.

44. Vockerodt, M., et al., *The Epstein–Barr virus and the pathogenesis of lymphoma*. The Journal of pathology, 2015. **235**(2): p. 312-322.
45. Lagana, S.M. and G. Bhagat, *Biopsy Diagnosis of celiac disease: the pathologist's perspective in light of recent advances*. Gastroenterology Clinics, 2019. **48**(1): p. 39-51.
46. Baldi, I., et al., *Pesticides: effets sur la santé*. 2013, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM).
47. Organization, W.H., *Public health impact of pesticides used in agriculture*. 1990: World Health Organization.
48. Chiu, B.C.-H., et al., *Agricultural pesticide use and risk of t (14; 18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma*. Blood, 2006. **108**(4): p. 1363-1369.
49. Cooper, G.S., et al., *Associations between plasma DDE levels and immunologic measures in African-American farmers in North Carolina*. Environmental health perspectives, 2004. **112**(10): p. 1080-1084.
50. Koutros, S., et al., *Non-Hodgkin lymphoma risk and organophosphate and carbamate insecticide use in the north American pooled project*. Environment international, 2019. **127**: p. 199-205.
51. Lemarchand, C., et al., *Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005–2011)*. Cancer epidemiology, 2017. **49**: p. 175-185.
52. Leon, M.E., et al., *Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium*. International journal of epidemiology, 2019. **48**(5): p. 1519-1535.
53. Goodman, J.E., C.T. Loftus, and K. Zu, *2, 4-Dichlorophenoxyacetic acid and non-Hodgkin's lymphoma: results from the Agricultural Health Study and an updated meta-analysis*. Annals of Epidemiology, 2017. **27**(4): p. 290-292. e5.
54. Baris, D., et al., *Agricultural use of DDT and risk of non-Hodgkin's lymphoma: pooled analysis of three case-control studies in the United States*. Occupational and Environmental Medicine, 1998. **55**(8): p. 522-527.
55. Hardell, L., M. Eriksson, and A. Degerman, *Exposure to phenoxyacetic acids, chlorophenols, or organic solvents in relation to histopathology, stage, and anatomical localization of non-Hodgkin's lymphoma*. Cancer Research, 1994. **54**(9): p. 2386-2389.
56. Descatha, A., et al., *Affections he matologiques malignes et activite s professionnelles*. Encycl Med Chir Paris (Editions me dicales et scientifiques Elsevier SAS. Tous droits re serve s), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 2003. **16530**: p. A10.
57. Paxton, M.B., *Leukemia risk associated with benzene exposure in the Pliofilm cohort*. Environmental health perspectives, 1996. **104**(suppl 6): p. 1431-1436.
58. Costantini, A.S., 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*. American journal of industrial medicine, 2008. **51**(11): p. 803-811.
59. Alexander, D.D., et al., *A meta-analysis of occupational trichloroethylene exposure and multiple myeloma or leukaemia*. Occupational Medicine, 2006. **56**(7): p. 485-493.
60. Hagmar, L., et al., *An epidemiological study of cancer risk among workers exposed to ethylene oxide using hemoglobin adducts to validate environmental exposure assessments*. International archives of occupational and environmental health, 1991. **63**: p. 271-277.
61. Grosse, Y., et al., *Carcinogenicity of 1, 3-butadiene, ethylene oxide, vinyl chloride, vinyl fluoride, and vinyl bromide*. The lancet oncology, 2007. **8**(8): p. 679-680.
62. Habib, R.R. and J. Kaldor, *An epidemiological study of cancer incidence and mortality among nuclear industry workers at Lucas Heights Science and Technology Centre in collaboration with IARC*. 1999.
63. Allegra, A., et al., *Formaldehyde Exposure and Acute Myeloid Leukemia: A Review of the Literature*. Medicina (Kaunas), 2019. **55**(10).
64. Coggon, D., et al., *Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde*. Journal of the National Cancer Institute, 2003. **95**(21): p. 1608-1615.

65. Kheifets, L.I., et al., *Occupational electric and magnetic field exposure and leukemia: a meta-analysis*. Journal of occupational and environmental medicine, 1997: p. 1074-1091.
66. Bethwaite, P., et al., *Adult-onset acute leukemia and employment in the meat industry: a New Zealand case-control study*. Cancer causes & control, 2001. **12**: p. 635-643.
67. Kouassi, Y., et al., *DESCRIPTION DES FACTEURS PROFESSIONNELS ASSOCIES AUX HEMOPATHIES MALIGNES CHEZ DES TRAVAILLEURS ADMIS AU SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE DU CHU DE YOPOUGON*. 2015.
68. Descatha, A., et al., *Occupational exposures and haematological malignancies: overview on human recent data*. Cancer Causes Control, 2005. **16**(8): p. 939-53.
69. Orsi, L., et al., *Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study*. Occup Environ Med, 2009. **66**(5): p. 291-8.
70. Busson, A., et al., *[Agriculture and haematological malignancies in adults: what role for occupational pesticide exposure?]*. Med Sci (Paris), 2020. **36 Hors série n° 1**: p. 16-22.
71. Cocco, P., et al., *Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epilymph study*. Occupational and environmental medicine, 2013. **70**(2): p. 91-98.
72. Dryver, E., et al., *Occupational exposures and non-Hodgkin's lymphoma in Southern Sweden*. International journal of occupational and environmental health, 2004. **10**(1): p. 13-21.
73. Cocco, P., et al., *Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes: results from the Epilymph case-control study*. Occupational and Environmental Medicine, 2010. **67**(5): p. 341-347.
74. t Mannelje, A., A. Eng, and N. Pearce, *Farming, growing up on a farm, and haematological cancer mortality*. Occup Environ Med, 2012. **69**(2): p. 126-32.
75. Kandouci, C., et al., *Hémopathies malignes (LNH), activités professionnelles et environnement*. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement, 2016. **77**(3): p. 501.
76. Brown, L.M., et al., *Smoking and risk of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma*. Cancer Causes & Control, 1992. **3**: p. 49-55.
77. Busson, A., et al., *Agriculture et hémopathies malignes chez l'adulte-Quel rôle des expositions professionnelles aux pesticides?* médecine/sciences, 2020. **36**: p. 16-22.
78. Burns, C.J. and D.R. Juberg, *Cancer and occupational exposure to pesticides: an umbrella review*. International Archives of Occupational and Environmental Health, 2021. **94**: p. 945-957.
79. Merhi, M., et al., *Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies*. Cancer Causes Control, 2007. **18**(10): p. 1209-26.
80. Luo, D., et al., *Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies*. Scientific reports, 2016. **6**(1): p. 1-11.
81. Hu, L., et al., *The association between non-Hodgkin lymphoma and organophosphate pesticides exposure: A meta-analysis*. Environmental pollution, 2017. **231**: p. 319-328.
82. Smith, A.M., et al., *2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis accounting for exposure levels*. Ann Epidemiol, 2017. **27**(4): p. 281-289 e4.
83. Zheng, T., et al., *Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma*. J Occup Environ Med, 2001. **43**(7): p. 641-9.
84. Pearce, N. and D. McLean, *Agricultural exposures and non-Hodgkin's lymphoma*. Scand J Work Environ Health, 2005. **31 Suppl 1**: p. 18-25; discussion 5-7.
85. Fazzi, R., et al., *Areas with high soil percolation by herbicides have higher incidence of low-grade non-Hodgkin lymphomas*. Ann Hematol, 2010. **89**(9): p. 941-3.
86. Lee, W.J., et al., *Asthma history, occupational exposure to pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma*. Int J Cancer, 2006. **118**(12): p. 3174-6.
87. Park, S.K., et al., *Cancer incidence among paraquat exposed applicators in the agricultural health study: prospective cohort study*. Int J Occup Environ Health, 2009. **15**(3): p. 274-81.

88. Tual, S., et al., *Occupational exposure to pesticides and multiple myeloma in the AGRICAN cohort*. *Cancer Causes Control*, 2019. **30**(11): p. 1243-1250.
89. 't Mannetje, A., et al., *Occupation and risk of non-Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the InterLymph consortium*. *Environmental health perspectives*, 2016. **124**(4): p. 396-405.
90. Svec, M.A., et al., *Risk of lymphatic or haematopoietic cancer mortality with occupational exposure to animals or the public*. *Occup Environ Med*, 2005. **62**(10): p. 726-35.
91. Tranah, G.J., P.M. Bracci, and E.A. Holly, *Domestic and farm-animal exposures and risk of non-Hodgkin's lymphoma in a population-based study in the San Francisco Bay Area*. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2008. **17**(9): p. 2382-2387.
92. Fritschi, L., et al., *Animal-related occupations and the risk of leukemia, myeloma, and non-Hodgkin's lymphoma in Canada*. *Cancer Causes & Control*, 2002. **13**: p. 563-571.
93. El-Zaemey, S., et al., *Animal farming and the risk of lymphohaematopoietic cancers: a meta-analysis of three cohort studies within the AGRICOH consortium*. *Occup Environ Med*, 2019. **76**(11): p. 827-837.
94. Zheng, R., et al., *Occupational exposure to pentachlorophenol causing lymphoma and hematopoietic malignancy for two generations*. *Toxicol Ind Health*, 2015. **31**(4): p. 328-42.
95. Orsi, L., et al., *Occupational exposure to organic solvents and lymphoid neoplasms in men: results of a French case-control study*. *Occupational and environmental medicine*, 2010. **67**(10): p. 664-672.
96. Kirkeleit, J., et al., *Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil*. *Cancer Causes & Control*, 2008. **19**: p. 13-23.
97. Hayes, R.B., et al., *Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China*. *Journal of the National Cancer Institute*, 1997. **89**(14): p. 1065-1071.
98. Blair, A., et al., *Comments on occupational and environmental factors in the origin of non-Hodgkin's lymphoma*. *Cancer research*, 1992. **52**(19_Supplement): p. 5501s-5502s.
99. Cantor, K.P., et al., *Hair dye use and risk of leukemia and lymphoma*. *American journal of public health*, 1988. **78**(5): p. 570-571.
100. Bernard, S.M., et al., *Aetiologic factors in lymphoid malignancies: a case-control epidemiological study*. *Leukemia research*, 1984. **8**(4): p. 681-689.
101. Beane Freeman, L.E., et al., *Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries: the National Cancer Institute Cohort*. *J Natl Cancer Inst*, 2009. **101**(10): p. 751-61.
102. Checkoway, H., et al., *Critical review and synthesis of the epidemiologic evidence on formaldehyde exposure and risk of leukemia and other lymphohematopoietic malignancies*. *Cancer Causes Control*, 2012. **23**(11): p. 1747-66.
103. Tynes, T. and T. Haldorsen, *Residential and occupational exposure to 50 Hz magnetic fields and hematological cancers in Norway*. *Cancer Causes & Control*, 2003. **14**: p. 715-720.
104. Cano, M.I. and M. Pollán, *Non-Hodgkin's lymphomas and occupation in Sweden*. *International archives of occupational and environmental health*, 2001. **74**: p. 443-449.
105. Karipidis, K., et al., *Occupational exposure to power frequency magnetic fields and risk of non-Hodgkin lymphoma*. *Occupational and environmental medicine*, 2007. **64**(1): p. 25-29.