

# **Recommandations pour la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés à l'effet cancérigène des poussières de bois**

*Recommandations élaborées par consensus formalisé*

Ces recommandations de bonne pratique ont reçu le label conjoint HAS-INCa. Ce label signifie que les recommandations ont été élaborées selon les procédures et les règles méthodologiques préconisées par l'INCa et la HAS. Toute contestation sur le fond doit être portée directement auprès de la société promotrice.

## **ARGUMENTAIRE**

**Promoteur : Société française de médecine du travail**

en collaboration avec  
Société Française du Cancer  
Société Française d'Oto-rhino-laryngologie  
Société Française de Santé Publique  
Société francophone d'Imagerie Tête et Cou  
(Collège d'Imagerie pour la Recherche et l'Enseignement en ORL)

**Janvier 2011**

## Abréviations

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé  
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer  
CIREOL : Collège d'Imagerie pour la Recherche et l'Enseignement en ORL  
Société francophone d'Imagerie Tête et Cou  
CNAM TS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés  
CNGE : Collège National des Généralistes Enseignants  
CRAM : Caisse régionale d'Assurance Maladie  
DRTEFP : Direction Régionale du Travail, de l'Emploi et de la Formation Professionnelle  
GC : Groupe de Cotation  
GL : Groupe de lecture  
GP : Groupe de Pilotage  
HAS : Haute Autorité de Santé  
INCa : Institut National du Cancer  
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité  
IRM : examen d'imagerie par résonance magnétique  
MdT : Médecin du Travail  
MG : Médecin Généraliste  
MIRTMO : Médecin Inspecteur Régional du Travail et de la Main d'œuvre  
MISP : Médecin Inspecteur de Santé Publique  
MSP : Médecin de Santé Publique  
NF : nasofibroscopie  
OMS Organisation Mondiale de la Santé  
Onco-RxT : Oncologue-Radiothérapeute  
ORL : Oto-Rhino-Laryngologue  
PNSE : Plan National Santé Environnement  
PST : Plan Santé Travail  
PdB : Poussières de Bois  
RSI : Régime Social des Indépendants  
Rx : Radiologue  
SFC : Société Française du Cancer  
SFMT : Société Française de Médecine du Travail  
SFORL : Société Française d'Oto Rhino Laryngologie  
SFSP : Société Française de Santé Publique  
SMR : Surveillance Médicale Renforcée  
SPP : Suivi Post-Professionnel  
TDM : tomodensitométrie  
VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

# Sommaire

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
Le thème choisi, le contexte et les objectifs poursuivis .....	1
La cible des recommandations.....	6
La population concernée .....	7
<b>1 METHODOLOGIE</b> .....	<b>9</b>
1.1 Choix de la méthode .....	9
1.2 Choix du thème /Contexte .....	9
1.3 Comité d'organisation.....	10
1.4 Groupe de pilotage.....	11
1.5 Groupe de cotation.....	11
1.6 Groupe de lecture.....	12
1.7 Finalisation 1 .....	14
1.8 Actions menées suite à l'avis réservé du comité HAS de validation des recommandations de bonne pratique.....	14
1.9 Finalisation 2 et plan de diffusion .....	18
1.10 Gestion des conflits d'intérêt .....	18
<b>2 ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE</b> .....	<b>19</b>
2.1 Sources bibliographiques .....	19
2.2 Analyse de la littérature sélectionnée .....	22
2.3 Enquêtes de pratique sur le dépistage de l'adénocarcinome naso- sinusien du aux poussières de bois .....	84
2.4 Stratégie de ciblage de la population bénéficiaire du dépistage.....	93
2.5 Données médico-légales .....	97
2.6 Références des articles analysés .....	101
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>113</b>

## INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Questions à traiter.....	4
Tableau 2 : Critères de l’OMS et de la HAS appliqués au dépistage de l’adénocarcinome naso-sinusien chez les salariés exposés aux poussières de bois.....	5
Tableau 3 : Les professionnels de santé intervenant tout au long de la vie des travailleurs du bois.....	6
Tableau 4 : Filières et activités du bois, nombre de salariés exposés, degré d’empoussièremment ( <i>Vincent, 2004</i> ).....	7
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des niveaux d’exposition, entre les périodes 1985-1991 et 2002-2006, en fonction des activités des salariés, établis grâce à des prélèvements individuels et d’ambiance par des ingénieurs et techniciens conseils de 3 CRAM de l’Est de la France ( <i>Goutet, 2006</i> ).....	8
Tableau 6 : Répartition thématique des articles scientifiques sélectionnés.....	20
Tableau 7 : Cancers naso-sinusiens chez les travailleurs exposés aux poussières de bois.....	24
Tableau 8 : Cancers naso-pharyngés (NPC) chez les travailleurs exposés aux poussières de bois.....	26
Tableau 9 : Cancers bronchiques chez les travailleurs exposés aux poussières de bois.....	28
Tableau 10 : Cancers du larynx chez les travailleurs exposés aux poussières de bois.....	30
Tableau 11 : Hémopathies malignes chez les travailleurs exposés aux poussières de bois.....	31
Tableau 12 : Cancers digestifs chez les travailleurs exposés aux poussières de bois.....	33
Tableau 13 : Moyennes et extrêmes, en années, des durées d’exposition aux poussières de bois chez les patients porteurs d’adénocarcinomes naso-sinusiens.....	52
Tableau 14 : Proportion de lésions T3 et T4 au moment du diagnostic (%).....	56
Tableau 15 : Localisation des récidives des adénocarcinomes naso-sinusiens.....	58
Tableau 16 : Classification de Roux, fréquence, traitement et survie à 5 ans des adénocarcinomes naso-sinusiens ( <i>Roux, 1997</i> ).....	60
Tableau 17 : Protocoles et résultats des études sur la tolérance de la nasofibroscopie.....	78
Tableau 18 : Périmètre des études régionales, date de démarrage, nombre de travailleurs concernés et partenaires associés.....	86
Tableau 19 : Durée d’exposition et latence en fonction des études.....	87
Tableau 20 : Examens de dépistage proposés et périodicité.....	87
Tableau 21 : Résultats intermédiaires des différentes études (octobre 2009).....	90

Tableau 22 : Description de la population des salariés de plus de 46 ans exposée aux poussières de bois en croisant avec la profession et l'intensité d'exposition ( <i>Sumer, 2003</i> ).....	94
Tableau 23 : Eléments de ciblage de la population proposée au dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusien.....	96
Tableau 24 : Tableau n°47 du régime général des maladies professionnelles indemnissables concernant les affections professionnelles provoquées par les poussières de bois ( <i>INRS</i> ).....	98
Tableau 25 : Tableau n°36 du régime agricole des maladies professionnelles indemnissables concernant les affections professionnelles provoquées par les poussières de bois ( <i>INRS</i> ).....	99

## TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Rappel anatomique.....	115
Annexe 2 : Groupe de pilotage (phases 1 et 2). .....	119
Annexe 3 : Groupe de cotation (phase 1).....	120
Annexe 4 : Résultats des cotations (phase 1). .....	121
Annexe 5 : Taux de participation au groupe de lecture (phase 1).....	124
Annexe 6 : Groupe de lecture (phase 1).....	125
Annexe 7 : Réponses du groupe de lecture (phase 1) exprimées en pourcentage d'accord, de désaccord et de doute pour chaque recommandation.....	127
Annexe 8 : Groupe de cotation (phase 2).....	129
Annexe 9 : Résultats de la cotation (phase 2). .....	130
Annexe 10 : Groupe de lecture (phase 2).....	131
Annexe 11 : Taux de participation au groupe de lecture (phase 2).....	133
Annexe 12 : Réponses du groupe de lecture (phase 2) exprimées en pourcentage d'accord, de désaccord et de doute pour chaque recommandation.....	134
Annexe 13 : Correspondance entre le niveau de preuve de la littérature et le grade des recommandations (ANAES, 2000). .....	135
Annexe 14 : Résumé de l'argumentaire.....	136

# INTRODUCTION

## Le thème choisi, le contexte et les objectifs poursuivis

Le thème choisi est celui de la surveillance médico-professionnelle des travailleurs du bois au cours de leur activité professionnelle par les médecins du travail et, au-delà de la vie professionnelle, celui du suivi médical par les médecins généralistes dans le cadre de la surveillance post-professionnelle.

Seules les pathologies cancéreuses portant sur les cancers naso-sinusiens sont évoquées dans ces recommandations.

Parmi les cancers naso-sinusiens imputables aux poussières de bois, la forme histologique prédominante en France est l'adénocarcinome. C'est sur cette forme que porte la stratégie de dépistage recommandée.

Le groupe de pilotage a retenu le terme **d'adénocarcinome naso-sinusien** en se basant sur un rappel anatomique et sur les données récentes concernant le développement initial de ces tumeurs (cf. annexe 1).

Si les cancers des cavités nasales et des sinus de la face sont rares (incidence annuelle en France de 0, 5 à 1, 5/100 000 chez l'homme) et sont parmi les moins fréquents des cancers ORL, l'adénocarcinome naso-sinusien est considéré comme caractéristique de l'exposition aux poussières de bois.

En France, les travailleurs exposés ou ayant été exposés aux poussières de bois sont environ 500 000 (300 000 actifs et 200 000 retraités).

En termes de reconnaissance en maladie professionnelle, 80 cas de cancers naso-sinusiens (deuxième cause de cancer professionnel) dus aux poussières de bois sont reconnus chaque année au titre des tableaux n°47 du régime général de la sécurité sociale et n°36 du régime agricole. Ne sont pas comptabilisées les maladies professionnelles survenant chez les artisans ou chez les ouvriers de la fonction publique travaillant au contact des poussières de bois.

Les séries de cas publiées par les spécialistes ORL montrent que le pronostic de cette tumeur est souvent mauvais en raison d'un diagnostic tardif à un stade où l'extension de la tumeur est importante.

La réglementation du travail prévoit pour les carcinogènes - à côté de la priorité donnée à la prévention primaire par réduction du risque à la source - une surveillance médicale renforcée<sup>1</sup> (examen médical du salarié en médecine du travail tous les ans) pendant la période d'exposition sans en détailler le contenu précis.

Pour ce qui est de la surveillance post-professionnelle<sup>2</sup>, inscrite au code de la sécurité sociale depuis l'arrêté du 28 février 1995, il est prévu pour les inactifs - principalement les travailleurs retraités - « un examen médical par un médecin spécialiste ORL tous les deux ans, des radiographies pulmonaires et des sinus de la face, complétées si nécessaire par 5 à 6 coupes frontales d'un scanner des sinus tous les deux ans » (prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale sur le Fonds National d'Action Sanitaire et Sociale). Cet arrêté se fonde sur un avis d'experts, mais aucune évaluation de ces examens n'avait été effectuée avant la publication de ces textes en 1995.

La forte demande sociale s'exprimant à travers cette réglementation est encore accentuée par les plans gouvernementaux récents (Plan national santé environnement, Plan santé travail, Plan cancer) faisant de la prévention de tous les cancers professionnels une priorité nationale. De plus, le cancer naso-sinusal est la deuxième cause de cancer professionnel reconnu en maladie professionnelle. C'est pourquoi, plusieurs études régionales déterminant des protocoles de dépistage ont vu le jour sur l'ensemble du territoire.

Dans ce contexte, parallèlement à l'inscription au programme 2007 de la Haute autorité de santé (HAS) du thème « dépistage des cancers professionnels », la Société française de médecine du travail a souhaité élaborer des recommandations sur le suivi médical des travailleurs du bois et plus particulièrement sur les modalités de dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusal afin :

- de diminuer la morbidité et la mortalité associées à cette maladie ;
- d'homogénéiser les pratiques des médecins du travail, plusieurs protocoles différents étant réalisés sur le terrain (cf. chapitre 2.3) ;

---

<sup>1</sup> Décret du 1<sup>er</sup> février 2001 fixant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR).

<sup>2</sup> Arrêté du 28 février 1995 pris en application de l'article D.461-2 (du Code de la Sécurité Sociale fixant le modèle type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen dans le cadre du suivi post-professionnel des salariés ayant été exposés à des agents ou procédés cancérigènes).



- d'assurer une cohérence entre suivi en cours de vie professionnelle et suivi post-professionnel pour d'une part assurer la continuité du suivi entre la médecine du travail et la médecine de ville et d'autre part, optimiser la surveillance médicale et assurer une observance idéale par la compréhension et l'adhésion des individus suivis ;
- de permettre une actualisation des textes réglementaires obsolètes.

Pour déterminer la stratégie de dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusien du aux poussières de bois et pour définir des critères de sélection des travailleurs du bois pour ce dépistage, des questions et des sous-questions ont été précisées pour lesquelles un consensus devait être dégagé et sur lesquelles s'est basé l'argumentaire. Ces questions reprises au tableau 1 sont de deux types :

- celles concernant la synthèse des données sur les maladies cancéreuses dues aux poussières de bois (questions 1 à 3), permettant de répondre aux questions 4 et 5 par des recommandations ;
- celles concernant plus spécifiquement le dépistage des tumeurs ORL dues aux poussières de bois (question 4 et 5).

**1** – Quelles sont les pathologies cancéreuses imputables à l'exposition à des poussières de bois?

**2** – S'agissant des cancers ORL, quel(s) type(s) de tumeur est (sont) attendu(s) ? Pour chacun d'entre eux :

2-1- a-t-on identifié un ou des types (essences, granulométrie, etc.) de poussière de bois et/ou de postes de travail exposant à des poussières de bois, exclusivement ou plus fréquemment en cause ?

2-2- que sait-on de la relation dose-effet ? A-t-on identifié des seuils d'effet pour l'intensité moyenne de l'exposition, pour la valeur des pics d'exposition, pour la durée de l'exposition ou pour l'exposition cumulée ?

2-3- quelle est l'histoire naturelle de ces tumeurs : délai de survenue après le début de l'exposition, premières manifestations, évolution ?

2-4- quels sont les traitements de ces tumeurs ? En quoi sont-ils susceptibles de modifier l'évolution de la maladie et quel est le bénéfice attendu d'un diagnostic précoce ?

**3** – Quels sont les outils du dépistage de ces tumeurs ? Pour chacun d'entre eux, préciser la sensibilité, la spécificité (si possible, les valeurs prédictives positive et négative), la disponibilité, l'acceptabilité, les effets indésirables et le coût.

**4** – Quelles sont les catégories de travailleurs à cibler pour un programme de dépistage des tumeurs ? (Poste de travail, niveaux et durée d'exposition)

**5** - Quelles propositions de surveillance médicale (quels examens, à partir de quand, à quel rythme) peut-on faire ?

5.1- pendant l'exposition ?

5.2- après l'arrêt de l'exposition ?

Tableau 1 : Questions à traiter.

Si on applique les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (Wilson, 1970), complétés par ceux de la Haute autorité de santé (HAS) (HAS/ANAES, 2004) (cf. tableau 2), un dépistage chez des sujets asymptomatiques ne se justifie qu'en cas de cancers d'évolution lente et locale, quasiment jamais métastatiques d'emblée et sans association à d'autres cancers synchrones.

<b>Critères de l'OMS</b>	<b>Pour l'étude</b>
<b>1)</b> La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.	Non
<b>2)</b> Un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.	Oui
<b>3)</b> Les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles.	Oui
<b>4)</b> La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.	Oui
<b>5)</b> Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe.	Evaluation en cours
<b>6)</b> L'épreuve utilisée est acceptable pour la population.	Oui
<b>7)</b> L'histoire naturelle de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.	Mal connue (avancées en cours)
<b>8)</b> Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.	Oui
<b>9)</b> Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux	A évaluer
<b>10)</b> La recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».	Oui
<b>HAS :</b> Toutes les interventions de prévention primaire coût-efficacité doivent avoir été mises en œuvre	Oui

Tableau 2 : Critères de l'OMS et de la HAS appliqués au dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusien chez les salariés exposés aux poussières de bois.

## La cible des recommandations

S'agissant de recommandations médicales, elles s'adressent à l'ensemble des médecins intervenant en prévention primaire et secondaire des maladies dues aux poussières de bois et aux personnels de santé les secondant.

Les professionnels de santé qui interviennent tout au long de la vie des travailleurs du bois figurent au tableau 3 en fonction leur type d'action.

Etapas de la vie professionnelle des travailleurs du bois	Typologie des actions		
	Prévention primaire		Surveillance médicale
	Information Traçabilité des expositions	Surveillance du poste de travail	
Formation initiale en lycée professionnel	Médecin scolaire Infirmier scolaire	Médecin scolaire	Médecin scolaire
Formation initiale en alternance (apprentissage)	Médecin du travail Infirmier de santé au travail	Médecin du travail	Médecin du travail
Activité professionnelle* <i>Première période</i> (30 premières années d'exposition)	Médecin du travail* Infirmier de santé au travail	Médecin du travail*	Médecin du travail
Activité professionnelle * <i>Deuxième période</i> (au delà de 30 ans d'exposition)	Médecin du travail* Infirmier de santé au travail	Médecin du travail*	Médecin du travail ORL Radiologue
Retraite (ou cessation d'activité)			Médecin généraliste ORL Radiologue

\*pour les artisans travailleurs du bois, en l'absence de médecine du travail, le suivi peut être effectué dans le cadre de conventions passées entre le Régime Social des Indépendants et le médecin généraliste ou d'autres structures sanitaires.

Tableau 3 : Les professionnels de santé intervenant tout au long de la vie des travailleurs du bois.

## La population concernée

Tous les travailleurs du bois actuels et anciens, quel que soit leur statut professionnel (élèves des lycées d'enseignement professionnel, apprentis, salarié du secteur privé ou public, artisans) donc des sujets asymptotiques. Pour les seuls salariés, la répartition par catégorie d'activités et par niveau d'empoussièrement par les poussières de bois est disponible pour l'année 2004 (cf. tableau 4).

Filières du bois	Activités	Nombre de salariés exposés aux poussières de bois en France (Woodex 2004)	Degré d'empoussièrement		
			- de 1mg/m3	1 à 5 mg/m3	+ de 5 mg/m3
Sylviculture	Reboisement	15 000	98%	2%	0%
Exploitation forestière	Abattage Débardage				
Première transformation	Transport des grumes	NC	NC	NC	NC
	Séchage		NC	NC	NC
	Ecorçage		NC	NC	NC
	Sciage (scierie)	15 510	58%	34%	8%
	Placage	NC	NC	NC	NC
	Panneaux dérivés du bois : exemples : - contreplaqués - de particules - de fibres : (dures, MDF) - OSB ...	7 736	47%	40%	13%
	Pâte à papier	NC	NC	NC	NC
	Préservation		NC	NC	NC
Carbonisation	NC		NC	NC	
Deuxième transformation	Menuiserie industrielle	17 271	52%	42%	6%
	Charpente				
	Bâtiment	141 577	22 %	56%	22%
	Construction navale	9 622	15%	55%	30%
	Ameublement	42 965	49%	41%	10%
	Emballage, papiers-cartons	12 272	42%	45%	13%
Fabrication d'objets divers en bois	4 386	32%	49%	19%	
Autres activités		41 405	60%	34%	6%
<b>Total</b>		<b>307 743</b>	<b>39%</b>	<b>45%</b>	<b>16%</b>

NC : chiffres non communiqués.

Tableau 4 : Filières et activités du bois, nombre de salariés exposés, degré d'empoussièrement (Vincent, 2004).

Il est à noter que la politique de prévention liée aux textes réglementaires et à l'impulsion de l'Institut national de recherche et sécurité (INRS) et des services de prévention des caisses régionales d'assurance maladie (CRAM) a permis de diminuer de façon très significative les niveaux d'empoussièrement en milieu industriel (cf. tableau 5)

Types d'activité	Niveau moyen d'empoussièrement en mg/m3 (nombre de mesures) Période de 1985-1991	Niveau moyen d'empoussièrement en mg/m3 (nombre de mesures) Période de 2002-2006
Sciage	4,1 (55)	1,0 (116)
Ponçage	7,9 (111)	1,1 (89)
Usinage	7,2 (89)	1,1 (107)
Machines à commande numérique	Non Significatif (2)	0,95 (73)
Mesure d'ambiance point fixe	2,3 (56)	0,5 (89)
Moyenne de moyennes	<b>6,0</b> (311)	<b>1,0</b> (498)

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des niveaux d'exposition, entre les périodes 1985-1991 et 2002-2006, en fonction des activités des salariés, établis grâce à des prélèvements individuels et d'ambiance par des ingénieurs et techniciens conseils de 3 CRAM de l'Est de la France (Goutet, 2006).

# 1 METHODOLOGIE

Ces recommandations de bonne pratique ont reçu le label conjoint HAS-INCa. Ce label signifie que les recommandations ont été élaborées selon les procédures et les règles méthodologiques préconisées par l'INCa et la HAS. Toute contestation sur le fond doit être portée directement auprès de la société promotrice.

## 1.1 Choix de la méthode

La méthode retenue est celle du consensus formalisé d'experts dans sa version intégrale.

La méthode *Consensus formalisé* (CF) est l'une des méthodes utilisées par la Haute autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

Elle a été choisie dans ce contexte en raison du faible nombre de références bibliographiques disponibles sur le thème.

## 1.2 Choix du thème /Contexte

Ce thème de recommandations de bonne pratique a été choisi par le conseil scientifique de la Société française de médecine du travail (SFMT).

Ce choix tient compte de la priorité donnée par les pouvoirs publics à la prévention des cancers professionnels (Plan national santé environnement (PNSE), Plan santé travail (PST), Plan cancer). Dans le plan cancer 2, il est spécifié à l'intitulé « Action 12.3. Élaborer à l'attention des médecins du travail et des médecins traitants des recommandations de bonnes pratiques pour améliorer la surveillance médicale des travailleurs exposés à des CMR ».

Il répond également à la nécessité de réactualiser le protocole réglementaire de suivi des travailleurs du bois au-delà de leur activité professionnelle datant de 1995 (post-

professionnelle<sup>3</sup>) et de mettre en cohérence le suivi des travailleurs par les médecins du travail au cours de l'activité professionnelle et le suivi post professionnel effectué par les médecins généralistes. En effet, la réglementation du travail prévoit pour les carcinogènes - à côté de la priorité donnée à la prévention primaire par réduction du risque à la source - une surveillance médicale renforcée<sup>4</sup> (examen médical du salarié en médecine du travail tous les ans) pendant la période d'exposition sans en détailler le contenu précis.

Pour ce qui est de la surveillance post-professionnelle inscrite au code de la sécurité sociale depuis l'arrêté du 28 février 1995, il est prévu pour les inactifs - principalement les travailleurs retraités - « un examen médical par un médecin spécialiste ORL tous les deux ans, des radiographies pulmonaires et des sinus de la face, complétées si nécessaire par 5 à 6 coupes frontales d'un scanner des sinus tous les deux ans » (prise en charge à 100% par la sécurité sociale sur un fonds spécial). Cet arrêté se fonde sur un avis d'experts, mais aucune évaluation de ces examens n'avait été effectuée avant la publication de ces textes en 1995.

La procédure d'élaboration des recommandations a suivi les étapes décrites ci après.

### **1.3 Comité d'organisation**

Le conseil scientifique de la SFMT (en avril 2006), composé d'universitaires de la discipline, de médecins du travail praticiens et de médecins inspecteurs du travail et de la main d'œuvre (MIRTMO) a défini précisément le thème de travail, en le limitant aux recommandations médicales destinées aux médecins du travail, aux médecins traitants et aux médecins spécialistes oto-rhino-laryngologistes (ORL) chargés de suivre les travailleurs du bois pendant et au delà de leur vie professionnelle.

Etant donné le thème de travail, la SFMT a demandé à quatre autres sociétés savantes :

Société française du cancer (SFC), Société française d'oto-rhino-laryngologie (SFORL),

Société française de santé publique (SFSP), Société francophone d'Imagerie Tête et Cou

(Collège d'Imagerie pour la Recherche et l'Enseignement en ORL : CIREOL) de participer à l'élaboration de ces recommandations.

---

<sup>3</sup> Arrêté du 28 février 1995 pris en application de l'article D.461-2(du Code de la Sécurité Sociale fixant le modèle type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen dans le cadre du suivi post-professionnel des salariés ayant été exposés à des agents ou procédés cancérigènes.

<sup>4</sup> Décret du 1<sup>er</sup> février 2001 fixant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR).



Il a demandé à un universitaire de médecine de travail de présider le groupe de pilotage et d'assurer la conduite du projet avec l'aide d'un médecin en formation de la spécialité.

La SFMT a assuré le financement des frais relatifs à l'organisation des réunions de travail.

#### **1.4 Groupe de pilotage**

Le groupe de pilotage a été constitué par les membres de trois sociétés savantes : SFMT, SFC, SFORL (cf. annexe 2).

La présidence du groupe a été confiée par le Conseil scientifique de la SFMT à un universitaire de médecine du travail assisté d'un médecin en formation de la spécialité assurant le secrétariat scientifique et se chargeant de la première phase de sélection de la littérature médicale et scientifique pertinente

Le groupe de pilotage a initialement défini les questions auxquelles une réponse devrait être apportée avant d'émettre des recommandations, a ensuite vérifié la pertinence des données sélectionnées et les a analysées et synthétisées. L'analyse de la littérature a été répartie entre les différents experts du groupe et chacun a rédigé une partie de l'argumentaire scientifique des recommandations en définissant le niveau de preuve des études retenues. Puis le groupe de pilotage a élaboré une liste de propositions destinée à être soumise au groupe de cotation.

Le groupe de pilotage a bénéficié de conseils méthodologiques du chef de projet de la Haute autorité de santé (HAS) qui a suivi ces travaux ainsi que ceux du groupe de cotation. Compte tenu du démarrage de l'étude en 2006, celle-ci n'a pas bénéficié de la structuration de l'élaboration de recommandations médicales de la HAS, celle-ci n'ayant inscrit le thème « cancers professionnels » que dans son programme de 2007. Ainsi, la désignation d'un chef de projet, rémunéré comme tel, dédié à ce travail bibliographique et à l'élaboration des recommandations en fonction des avis des experts des trois groupes – procédure adoptée par la HAS – n'a pu être mise en place.

#### **1.5 Groupe de cotation**

Le groupe de cotation (cf. annexe 3) a été composé de professionnels de santé publique, de médecine du travail de médecins ORL et de médecins d'institutions impliquées dans l'organisation au quotidien du suivi des travailleurs du bois :

- Centre interservices de santé et de médecine du travail en entreprise (CISME) représentant la majorité des services de santé au travail (SST) interentreprises ;
- Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) ;
- Régime social des indépendants (RSI).

Les membres du groupe de cotation ont reçu un questionnaire dans lequel ils devaient coter individuellement chaque proposition émise par le groupe de pilotage, à l'aide d'une échelle numérique discontinue, en tenant compte du niveau de preuve disponible et de leur expérience pratique (1<sup>ère</sup> cotation individuelle). Une réunion du groupe de cotation a été ensuite organisée pour présenter et discuter les résultats de cette 1<sup>ère</sup> cotation et pour confronter les expériences professionnelles des participants et les données de la littérature. En fonction des résultats, des modifications ou des précisions ont été apportées aux propositions. Une deuxième cotation des propositions issues de la réunion a été réalisée. Les résultats des cotations figurent en annexe 4.

Au terme du processus de cotation, une première version du texte des recommandations a été rédigée par le coordonnateur du projet à partir des consensus identifiés. Elle a été soumise au groupe de pilotage avant envoi en groupe de lecture.

Cette phase de cotation a duré six mois et demi (juillet 2007 à mi janvier 2008).

## **1.6 Groupe de lecture**

Dans cette étude, un effet de groupe était craint du fait de l'absence de radiologues dans les groupes de pilotage et de cotation alors que l'examen de dépistage de l'adénocarcinome nasosinusal oscillait entre la nasofibroskopie et l'imagerie médicale. Quatre radiologues spécialisés en imagerie de la tête et du cou ont été contactés. Seuls deux ont accepté de participer au groupe de lecture et finalement, un seul a répondu.

Le groupe de lecture, initialement constitué de 107 membres ayant donné leur accord de participation s'est trouvé restreint *in fine* à 66 participants réels dont le détail est donnée en annexe 5 avec la ventilation par catégorie professionnelle (annexe 6). La SFSP a été sollicitée afin de diffuser à ses membres un appel à participation à la phase de lecture. Quatre ont relus les recommandations.

La synthèse des résultats de la phase de lecture a été effectuée à l'aide d'un tableau Excel à multiples entrées. Pour chaque recommandation (27 plus les deux fiches cliniques), l'interne a saisi les « accords », les « désaccords », les « doutes » à la fois sur la forme et sur le fond et les commentaires de chaque lecteur. Les lecteurs étant eux-mêmes classés par spécialité. Ce tableau a permis ainsi d'obtenir pour chaque item le pourcentage d'accord, de désaccord et de doute ainsi que les commentaires d'une part sur la forme et d'autre part sur le fond.

L'interne a mis en forme, en vue de la réunion pour la finalisation des recommandations, les résultats de cette phase de lecture (cf. annexe 7). Les commentaires de chaque item de recommandation étaient colligés et ont été distribués aux GP et GC.

Le groupe de travail, conformément au document de méthodologie de l'HAS, décide de ne débattre que des questions n'ayant pas obtenu 90% d'avis favorables des lecteurs sur le fond et de demander au coordonnateur et au secrétariat scientifique d'apporter toutes les corrections de forme signalées par le groupe de lecture.

Sur le fond, onze recommandations sur vingt-neuf ont été modifiées, soit 38%.

Le groupe de pilotage a analysé de façon critique avec le groupe de cotation les articles envoyés en complément par le groupe de lecture. Il est remarqué que peu de documentation complémentaire a été fournie en dehors de précisions épidémiologiques (un article) et d'avis de l'Agence de Biomédecine ainsi que de la position de la Société d'ORL sur le caractère invasif de la nasofibroscopie.

Des modifications ont été apportées au document principal : le groupe de travail a souhaité que - conformément à une remarque de deux épidémiologistes - l'introduction précise la terminologie sur les tumeurs visées par le dépistage (adénocarcinome naso-sinusien) en s'appuyant sur un schéma anatomique délimitant les zones atteintes.

Cette introduction reprend également le contexte de la recommandation, ses objectifs et rappelle les critères OMS et HAS concernant les programmes de dépistage.

Des améliorations ont été apportées aux deux fiches cliniques : de nombreux lecteurs ont suggéré de fusionner ces deux documents : cette proposition a été retenue et une synthèse des deux documents a été proposée.

Les modifications étaient saisies directement sur l'ordinateur et projetées sur grand écran afin que toutes les personnes présentes puissent intervenir et donner leurs avis.

Sur la forme, dix-huit recommandations sur vingt-neuf ont été modifiées, soit 62%.

Il s'agissait pour l'essentiel de fautes de syntaxe, d'orthographe et de ponctuation.

Une forte participation a été rencontrée chez les médecins du travail et chez les médecins inspecteurs du travail (MIRTMO) (45/66).

Les professionnels les plus difficiles à mobiliser ont été les médecins généralistes (5/66) malgré plusieurs tentatives qui se sont avérées infructueuses :

- prise de contact avec les quatre sociétés savantes de médecine générale ;
- relance auprès du responsable des relations avec l'HAS, du Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) ;
- mobilisation après l'obtention de l'annuaire des médecins généralistes enseignants.

Les médecins généralistes ayant répondu sont des correspondants habituels des participants des GP et/ou GC.

Un seul radiologue a participé au groupe de lecture.

Des représentants des employeurs et des salariés des professions du bois ont également été mobilisés. Il est à noter que 100% des partenaires sociaux ont accepté l'item 24 concernant la fréquence de la nasofibroscopie de dépistage.

La phase de lecture a duré deux mois (mi janvier à mi mars 2008).

## **1.7 Finalisation 1**

Après discussion en réunion formelle associant GP et GC des avis et commentaires du groupe de lecture, la finalisation du document a été effectuée par le GP et entérinée par le groupe de cotation lors d'une procédure de troisième cotation (cf. annexe 4, tableau 3).

La phase de demande de labellisation par la Haute Autorité de Santé a alors été lancée en mai 2008.

## **1.8 Actions menées suite à l'avis réservé du comité HAS de validation des recommandations de bonne pratique**

Le comité HAS de validation des recommandations de bonne pratique, réuni en septembre 2008, a émis un avis réservé sur l'attribution du label HAS à la première version des recommandations. Le président du GP en a été informé en janvier 2009. Un appui méthodologique a alors été décidé pour aider à la réalisation et à la finalisation de ces recommandations. Après échanges entre la HAS et l'INCa, un chargé de projet de l'Unité « Productions et Méthodes déléguées » de la HAS a été désigné en juillet 2009. La phase 2 du projet a donc pu être initiée.

Une correction de l'argumentaire a été effectuée par le chargé de projet de la HAS et le médecin chef de projet au vu des commentaires établis par le comité HAS de validation des recommandations. Une actualisation de la bibliographie, une nouvelle rédaction des parties 1, 2.3 et 3 de l'argumentaire par les médecins du GP (qui avaient initialement rédigé ces paragraphes), un état des lieux détaillé sur les études régionales en cours ainsi que sur l'utilisation expérimentale de la fiche de suivi des travailleurs par des médecins du travail du Bâtiment et des Travaux Publics ont été réalisés. Une fiche d'information sur la nasofibroscopie à remettre aux travailleurs du bois dépistés a également été établie.

En septembre 2009, le groupe de pilotage s'est à nouveau réuni (tous les participants du GP ont accepté de poursuivre ce projet, cf. annexe 2) afin de revoir point par point les remarques du comité HAS de validation des recommandations en tenant compte des avancées de la recherche sur le sujet. La réflexion s'est centrée sur les points pour lesquels la bibliographie n'apportait pas d'éléments suffisants de preuve et qui méritaient donc une discussion entre les experts, notamment :

- le choix confirmé d'une procédure de dépistage et non d'un diagnostic précoce ;
- le choix de l'outil du dépistage et de sa périodicité ;
- le ciblage de la population de travailleurs du bois (latence) bénéficiaires ;
- la recommandation d'une évaluation du protocole proposé.

L'ensemble des arguments retenus, étayant les décisions unanimes du GP, est repris dans l'argumentaire bibliographique.

Par ailleurs, le chef de projet a contacté le président du CIREOL (Collège d'imagerie pour la recherche et l'enseignement en ORL, Société francophone d'imagerie tête et cou) qui a accepté de participer au GC et a suggéré pour le groupe de lecture des radiologues potentiellement intéressés par le sujet. Le médecin chef de projet a également recontacté les quatre sociétés françaises de médecins généralistes afin de les solliciter pour la phase de lecture. Le président du GP a fait appel à des médecins du travail du BTP qui suivent des menuisiers salariés afin de pouvoir solliciter un panel de travailleurs lors de la phase de lecture.

Le Régime social des indépendants a permis également d'approcher des artisans ébénistes pour le groupe de lecture.

A l'issue de cette réunion du GP, de nouvelles propositions de recommandations ont été rédigées.

Le groupe de cotation de la phase 2 (cf. annexe 8) a été enrichi de la participation d'un radiologue spécialisé dans l'imagerie de la tête et du cou ; certains cotateurs ont changé

d'affectation entre les deux phases d'élaboration des recommandations : le médecin de la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés travaille maintenant au régime des salariés indépendants (RSI), le médecin de l'institut de veille sanitaire est actuellement affecté au registre des cancers de Lille, le médecin du RSI de la phase 1, ayant intégré la HAS, n'a pas pu être recontacté.

Le GC a effectué une cotation des nouvelles propositions de recommandations (octobre 2009). L'envoi de l'ensemble des documents (argumentaire (actualisation surlignée en jaune pour en faciliter la lecture), son résumé, les propositions de recommandations, un rappel méthodologique sur la phase de cotation) s'est fait par courriel ainsi que le retour des propositions cotées. Les résultats de cette phase de cotation (phase 2- qui rassemble un accord unanime sur l'ensemble des propositions - figurent en annexe 9.

Le groupe de lecture a été remanié (cf. annexe 10). Globalement, les lecteurs qui avaient accepté de participer à la phase de lecture n°1 ont accepté de relire les documents. Certains de ceux qui initialement n'avaient pas eu le temps de répondre lors de la phase 1 ont accepté de participer à cette phase de rattrapage. Les médecins du travail, nombreux à avoir accepté de principe à participer, ont été largement sollicités par la grippe H1N1 et n'ont donc pas eu le temps de répondre dans les temps impartis malgré un délai supplémentaire de quinze jours octroyé aux lecteurs retardataires. Initialement, la phase de lecture devait durer 3 semaines (fin octobre à mi-décembre 2009). Par ailleurs, deux nouveaux radiologues (recommandés par le CIREOL) ont intégré le GL. Un radiologue du GL n°1 est parti à la retraite. Les ORL ont eu beaucoup de difficulté à répondre pas manque de disponibilité manifeste. Les médecins inspecteurs ont également manqué de disponibilité. Concernant les médecins généralistes, une seule des quatre sociétés sollicitées a répondu et a donné les coordonnées de deux médecins généralistes intéressés. Seul un médecin a donné son avis sur les recommandations. Les autres médecins généralistes ayant répondu sont des correspondants personnels des participants des GP et/ou GC. Pour ce qui est des travailleurs bénéficiaires (catégorie des « usagers »), une stratégie spécifique a été mise en œuvre : le président du GP a organisé avec l'aide de médecins du travail de terrain du BTP, une rencontre avec des menuisiers salariés à l'issue de la visite systématique de médecine du travail (la fiche clinique était alors testée et une explication concernant ces entretiens étaient donnée).

Une demi-journée d'entretiens menés par l'équipe universitaire chargée du projet a été nécessaire pour recueillir huit avis. Le déroulement des entretiens comprenait le recueil des

informations concernant le métier, les tâches réalisées ainsi que la taille de l'entreprise. Etaient également recueillis l'âge du salarié et son ancienneté dans la profession. La fiche INRS d'information sur les risques professionnels liés au bois était donnée. A l'issue de sa lecture (un salarié a dit ne pas savoir lire, dans ce cas, la lecture lui a été faite), les commentaires étaient recueillis. Puis, chacun des items de recommandations était lu et expliqué. La fiche d'information sur la nasofibroscopie était donnée pour lecture (ou était lue). A l'issue, le menuisier donnait son avis sur le fond (accord, désaccord ou ne sait pas). Le menuisier donnait également son avis sur la fiche clinique préalablement testée lors de sa visite systématique.

Les résultats de ces entretiens ont été intégrés dans le tableau donné en annexe 12.

De plus, le président du GP a également rencontré des artisans menuisiers/ébénistes. La même procédure a été appliquée.

Le groupe de lecture n°2, initialement constitué de 88 membres ayant donné leur accord de participation s'est trouvé restreint in fine à 58 participants réels dont le détail est donnée en annexe 11 avec la ventilation par catégorie professionnelle (annexe 10).

Les infirmières de santé au travail n'ont pas été sollicitées, ce qui a été relevé par le GL.

Les résultats de cette phase de lecture (annexe 12).avec les commentaires pour chaque item des recommandations ont été synthétisés pour envoi au GP et au GC par courriel.

La phase de finalisation des recommandations s'est déroulée sous forme de réunion téléphonique comprenant 70% du GP et 50% du GC (janvier 2010). Deux observateurs de la HAS étaient présents afin d'aider au plan méthodologique.

Ce groupe, conformément au document de méthodologie de la HAS, n'a débattu que des questions n'ayant pas obtenu 90% d'avis favorables des lecteurs sur le fond et a demandé au coordonnateur et au chef de projet d'apporter toutes les corrections de forme signalées par le groupe de lecture.

Sur le fond, huit recommandations sur 19 ont été modifiées, soit 42%.

Certains points ont été discutés, notamment sur la périodicité de la nasofibroscopie, sur le ciblage de cette population de travailleurs du bois (latence). Aucune modification de fond majeure n'a été établie. Les raisons des choix faits sont données plus explicitement dans l'argumentaire.

Sur la forme, douze recommandations sur vingt-neuf ont été modifiées, soit 41%.

Il s'agissait pour l'essentiel de fautes de syntaxe, d'orthographe et de ponctuation.

Après discussion des avis et des commentaires du groupe de lecture, la finalisation du document a été effectuée par le GP et entérinée par le groupe de cotation à l'issue de cette réunion téléphonique. Les recommandations ont circulé ensuite par courriel auprès des trois groupes (pilotage, cotation et lecture) pour approbation définitive.

En avril 2010, le Comité de Validation des Recommandations de bonne pratique de la HAS a informé de son avis favorable avec demande de modifications et réexamen. Il souhaitait que lui soient communiqués le protocole d'évaluation de faisabilité sur le terrain de ces recommandations bois et la liste des participants à ce projet. Le président et le chef de projet du groupe de pilotage de ces recommandations ont alors organisé deux réunions avec les participants au projet de cohorte observationnelle pour l'évaluation des recommandations et ont transmis à la HAS un projet de protocole.

Après examen de ce projet, le Comité de Validation des Recommandations de bonne pratique a émis un avis favorable et, après consultation du Collège de la HAS, cette institution a accordé la labellisation conjointe « HAS-INCa » aux recommandations.

## **1.9 Finalisation 2 et plan de diffusion**

Le rapport final pour la HAS, comprenant l'argumentaire bibliographique, le texte des recommandations et une fiche de synthèse, a été rédigé et déposé en mars 2010 auprès de la HAS pour examen par la Commission de validation des recommandations de bonne pratique.

Le plan ultérieur de diffusion, a été fixé de façon préliminaire par le promoteur des recommandations (Conseil scientifique de la SFMT) :

- première information au congrès de médecine et santé au travail de Toulouse en juin 2010 ainsi qu'au congrès d'ORL et de chirurgie cervico-faciale en septembre 2010 à Paris ;
- publication des recommandations dans les revues scientifiques des sociétés participantes et sur leurs sites web ;
- publication dans la revue « Documents pour le médecin du travail » qui est adressée à 8 000 médecins du travail ;
- publication dans une revue de médecine générale.

## **1.10 Gestion des conflits d'intérêt**

Les membres du groupe de pilotage ont communiqué leurs déclarations d'intérêt à la HAS. Elles ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts.



## 2 ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

### 2.1 Sources bibliographiques

Les données bibliographiques ont été réunies à partir des bases de données suivantes :

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis);
- INRS;
- DRTEFP (Direction Régionale du Travail, de l'Emploi et de la Formation Professionnelle)
- BIUM (bibliothèque interuniversitaire de médecine)
- Bibliothèque ASITEST du Centre Anti-Poison de Paris, (l'hôpital Fernand Widal)
- Bibliothèque du Centre Technique du Bois et de l'Ameublement
- Bibliothèque de l'Organisme Professionnel de Prévention du Bâtiment et des Travaux Publics (OPPBTP)
- Bibliothèque de l'Association Paritaire de Santé au Travail du Bâtiment et des Travaux Publics de la Région Parisienne (APST-BTP-RP)
- Thèses et mémoires de médecine du travail (Paris, Lyon)

Seules les publications en langue française et anglaise ont été sélectionnées.

La période de recherche s'étale de 1980 à 2007 pour les articles en français et de 1993 à 2007 pour les articles en anglais (articles postérieurs à la monographie du CIRC). Une actualisation de la bibliographie a été réalisée de 2007 à 2010 sur les bases Medline, INRS et BIUM. De nombreux nouveaux articles pertinents ont été recensés. Une base nouvelle, créée par la Société Française de Médecine du Travail sous l'égide de son président, le Pr. Brochard, portant spécifiquement sur le recueil de toutes les recommandations médicales existantes en santé au travail, a été interrogée. Une recommandation allemande sur ce thème ainsi que les recommandations sur la traçabilité des expositions issues du consensus formalisé d'experts sur le dossier médical ont été trouvées.

Les termes de recherche utilisés pour les stratégies d'interrogation ont été pour la base de l'INRS, « *cancer et poussières de bois et surveillance médicale et dépistage* ». Pour les autres, il s'agissait de : "cancer" or "cancers" and "wood" and "dust", "paranasal sinuses" and "adenocarcinoma", "sinuses" and "adenocarcinoma" and "epidemiology", "ethmoid

sinus” and “adenocarcinoma” and “ctscan” and “screening”, “ethmoid sinus” and “adenocarcinoma” and “MRI” and “screening”, “ethmoid” and “cancer” and “screening” and “endoscopy”, “transnasal endoscopy” and “tolerance or tolerability or acceptance”, “nose” and “nasal” and “particle deposition”, “nose” and “air conditioning” and “air flow” and “numerical” and “simulation”.

Les articles ont été classés, d’après leur résumé, selon leur vis-à-vis des questions définies par le groupe de pilotage (cf. tableau 6). Compte tenu de la faiblesse des données de la littérature, toutes les études identifiées ont été retenues et les biais méthodologiques ont été analysés dans les items de l’argumentaire ad hoc.

Questions	Nombres d’articles
1	48
2.1	21
2.2	11
2.3	66
2.4	20
3	56
4	14
5.1	4
5.2	2

Tableau 6 : Répartition thématique des articles scientifiques sélectionnés.

L’analyse et la synthèse critique de la littérature ont été réalisées par les membres du groupe de pilotage, soit par neuf personnes.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature. Ceci a permis de lui affecter un niveau de preuve scientifique conformément à la classification proposée par la Haute autorité de santé (ANAES, 2000) (annexe 13). Sur la base de cette analyse, le groupe de pilotage a validé l’argumentaire bibliographique sur lequel se sont appuyées les propositions de recommandations soumises au groupe de cotation.

Un résumé de l’argumentaire a été réalisé par le médecin chargé du secrétariat scientifique de l’étude pour aider le travail des groupes de cotation et de lecture (annexe 14).

Un des soucis majeur de la spécialité de médecine du travail versus celle de soins, est que la plupart des recommandations en médecine du travail est basée sur des avis d'experts en grande majorité, des recommandations gradées au mieux B mais surtout C car les études en santé au travail sont au mieux des études de cohorte (niveau de preuve 2) mais majoritairement des études cas/témoin (niveau de preuve 3) et des études de cas (niveau de preuve 4). En effet, ce système épidémiologique s'adapte très bien aux études cliniques mais pas aux études sur les risques professionnels.

Le choix de la méthode de consensus formalisé est donc adapté. D'autres difficultés inhérentes au sujet déterminé se sont révélées au cours de l'analyse de la littérature identifiée : le faible nombre de cas d'adénocarcinomes naso-sinusiens, le manque de données sur l'histoire naturelle de cette maladie et enfin sa latence longue. Par exemple, dans le cas du cancer naso-sinusal, la force de conviction apportée par les enquêtes de cohorte est plus faible que celle des enquêtes cas/témoins puisqu'il s'agit d'un cancer rare. Les cohortes prospectives sont quasiment inopérantes en raison de la très faible incidence et les cohortes rétrospectives apportent peu d'éléments sur l'exposition (niveaux, type de bois, coexpositions).

## 2.2 Analyse de la littérature sélectionnée

### 2.2.1 Les pathologies cancéreuses imputables à l'exposition à des poussières de bois (question 1)

En 1995, le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) conclut à l'effet carcinogène de la poussière de bois chez l'homme (Groupe I) (*IARC Lyon 1995*).

#### Cancers naso-sinusiens

Le rôle des poussières de bois dans la genèse de tumeurs naso-sinusiennes a été évoqué par Moure et Portmann dès 1923 (*Moure, 1923*). Les premières études épidémiologiques étudiant le lien entre cancer naso-sinusien et exposition à la poussière de bois ont été publiées en Angleterre par Macbeth et al. en 1965 (*Macbeth, 1965*).

La recherche de la littérature sur la survenue de cancer naso-sinusien et sur son imputabilité à l'exposition à des poussières de bois a permis d'identifier une méta-analyse (*Demers, 1995*) ainsi qu'une monographie publiée par le CIRC en 1995 (*IARC, 1995*).

La méta-analyse de Demers, incluant 5 études de cohortes, avait pour objectif l'évaluation du risque carcinogène chez les travailleurs du bois (Etats-Unis : N = 23 598, Grande-Bretagne : N = 5 106). Les résultats suggéraient un lien entre le cancer naso-sinusien et l'exposition aux poussières de bois (9 cas, SMR = 3,1 ; IC 95 % : 1,6-5,6).

Une majorité de travailleurs européens (77 %) porteurs d'un cancer naso-sinusien ont travaillé à des postes exposés aux poussières de bois, contre seulement 20 % des patients non européens (*Demers, 1995, Blot, 1997*).

La monographie publiée par le CIRC en 1995 concluait à un lien causal entre l'exposition aux poussières de bois et le risque de cancer naso-sinusien (*IARC, 1995*).

L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent des tumeurs naso-sinusiennes, soit 80 à 85 % de tous les cancers naso-sinusiens (*Macbeth, 1965, Schwaab, 1997*). Le délai de survenue du cancer après le début de l'exposition est habituellement très long (en moyenne de 40 années avec des extrêmes de 7 à 70 ans) (*Nylander, 1993*).

Les adénocarcinomes naso-sinusiens peuvent être distingués en 2 grades de malignité : bas grade pour les adénocarcinomes bien différenciés et haut grade pour les adénocarcinomes peu différenciés ou de type intestinal (*Choussy, 2001, Bimbi, 2004*). Ces adénocarcinomes diffèrent de ceux des muqueuses respiratoires par leur aspect « entéroïde » (*Carnot, 1997, Bimbi, 2004*). Ces tumeurs siègent électivement au niveau ethmoïdal (*Bimbi, 2004*). Les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes adénoïdes kystiques sont plus rares que dans les autres sites des cavités naso-sinusiennes (*Carnot, 1997*).

A partir de 5 cohortes de travailleurs exposés aux poussières de bois, Demers et al. ont montré un excès significatif de décès par cancer naso-sinusien (SMR = 3,1 ; IC 95 % : 1,6-5,6), exclusivement limité aux travailleurs de l'industrie du meuble (*Demers, 1995*). Dans cette étude, les résultats étaient très influencés par le nombre de décès par cancer naso-sinusien de la cohorte anglaise des travailleurs de l'industrie du meuble.

Douze enquêtes cas-témoins ont fait également l'objet d'une méta-analyse qui a démontré l'augmentation de risque d'adénocarcinome naso-sinusien chez les hommes exposés professionnellement aux poussières de bois (OR = 13,5 ; IC 95 % : 9,0-20,0) (*Demers, 1997*). Le risque augmente avec l'intensité de l'exposition (OR de 3,1 à 45,5) sans augmentation du risque de carcinome épidermoïde (RR = 0,8 ; IC 95 % : 0,6-1,1) (*Demers, 1997, Bimbi, 2004*). En Finlande, où les travailleurs sont surtout exposés aux poussières de bois tendres, Laakkonen et al. montrent, dans une cohorte, un faible accroissement du risque de cancer naso-sinusien (SIR = 1,42 ; IC 95 % : 0,79-2,44) (*Laakkonen, 2006*).

L'étude de cohorte de Innos et al. met en évidence une augmentation non significative des cas de cancers naso-sinusiens, mais sur 3 cas seulement (SIR = 1,87 ; IC 95 % : 0,39-5,46) ; les auteurs considèrent cependant que la durée du suivi était trop courte (20 années) (*Innos, 2000*).

Dans une étude de cohorte publiée en 1995 (près de 45 000 travailleurs exposés), Stellman et al. n'ont pas mis en évidence d'excès de cancer naso-sinusien, mais le nombre de cas de cancers était très faible (*Stellman, 1998*). Cependant, dans cette étude, les auteurs argumentaient le manque d'information sur le poste de travail, les cocarcinogènes éventuels associés, la durée courte du suivi des travailleurs (6 années). Dans une étude cas-contrôle canadienne, Teschke et al. ne retrouvent pas d'excès de risque mais les travailleurs étaient exposés à de faibles concentrations de poussières de bois tendre (< 1 mg/m<sup>3</sup>) (*Teschke, 1997*).

Selon Bimbi et al, le risque relatif de cancer naso-sinusien augmente à 30 pour les travailleurs exposés pendant plus de 10 années (Bimbi, 2004). D'autres auteurs rapportent la même tendance (Blot, 1997, Demers, 1997). De plus, selon Blot et al, le risque reste élevé même pour une durée d'exposition inférieure à 5 années, dès lors que l'intensité de cette exposition est à un niveau élevé : RR de 7,3 (IC 95 % : 3,7-14,6) pour une exposition inférieure à 5 ans, jusqu'à un RR de 31,7 (IC 95 % : 18,6-54,3) après plus de 30 années d'exposition aux poussières de bois (Blot, 1997).

Enfin, pour Comba et al, le risque est augmenté de 5,8 (OR, IC 90% 2,2-16) (Comba, 1992).

Le tableau 7 récapitule les risques relatifs de cancers naso-sinusiens lors d'exposition aux poussières de bois pour les études citées ci-dessus.

Auteur	Type d'étude	Risque relatif (IC 95 %)
Demers et al. (1995)	5 cohortes (78 704 travailleurs du bois)	3,1 (1,6-5,6)
Stellman et al. (1998)	cohorte (45 399 travailleurs du bois)	0
Innos et al. (2000)	cohorte (6 786 travailleurs du bois)	1,87 (0,39 -5,46)
Comba et al. (1992)	cas-témoins	5,8 (2,2-15)
Demers et al. (1997)	cas-témoins (12 études)	13,5 (9 -20)
Teschke et al. (1997)	cas-témoins	0,7 (0,2-2,3)
Laakkonen et al. (2006)	cas-témoins	1,42 (0,79 -2,44)

Tableau 7 : Cancers naso-sinusiens chez les travailleurs exposés aux poussières de bois.

**Les études rapportées dans la littérature (nombreuses études de niveau de preuve 2 et 3) concluent à un lien de causalité entre l'exposition aux poussières de bois et l'apparition de tumeurs naso-sinusiennes. Le lien est particulièrement fort avec les tumeurs de type adénocarcinomes, forme histologique la plus fréquente en France ; il est plus faible avec les tumeurs épidermoïdes.**

### *Cancers naso-pharyngés (NPC)*

Dans toutes les études publiées, les RR ou les OR pour les cancers naso-pharyngés apparaissent régulièrement nettement plus faibles que ceux mesurant l'association avec les cancers naso-sinusiens. D'autres facteurs que les poussières de bois pourraient être impliqués (IARC, 1995). Certains auteurs évoquent le rôle des produits de traitement du bois et de l'exposition intense aux fumées dans l'induction de cette carcinogénicité (Armstrong, 2000, Yu, 2002).

Dans une étude regroupant 5 cohortes (près de 29 000 travailleurs aux Etats-Unis et en Grande Bretagne), Demers et al. retrouvent un excès de mortalité significatif pour le NPC (SMR = 2,4 ; IC 95 % : 1,1-4,5) essentiellement chez les travailleurs du meuble (Demers, 1995). Les derniers résultats de l'étude de cohorte de Demers et al., réalisée au Canada, font état d'un RR pour le NPC de seulement 0,4 (IC 95 % : 0,1-1,1) (Demers, 2006).

Selon Hidelsheim et al, le risque de NPC (carcinomes indifférenciés) augmente avec la durée et l'intensité de l'exposition, le jeune âge (< 25 ans) et la présence des anticorps anti-EBV (cas-témoins) (Hidelsheim, 2001).

L'étude cas-témoins de Vaughan et al. en 2000 n'a pas montré de lien causal entre l'exposition aux poussières de bois et l'apparition d'un cancer naso-pharyngé de différenciation épidermoïde (OR = 1,5 ; IC 95 % : 0,7-3,3), quelles que soient l'intensité et la durée de l'exposition (Vaughan, 2000).

D'autres études cas-témoins conduites en Malaisie et en Chine concluent à une augmentation du risque de NPC chez les ouvriers exposés aux poussières de bois (Armstrong, 2000, Hidelsheim, 2001) avec, dans l'étude d'Armstrong, un OR à 2,36 (IC 95 % : 1,33-4,19).

Stellman et al. n'ont pas mis en évidence d'excès de cancer naso-pharyngé, mais le nombre de cas de néoplasie était très faible (Stellman, 1998).

Le tableau 8 récapitule les risques relatifs de cancers naso-pharyngés lors d'exposition aux poussières de bois pour les études citées ci-dessus.

Auteur	Type d'étude	Risque relatif (IC 95 %)
Demers et al. (1995)	5 cohortes (78704 travailleurs du bois)	2,4 (1,1- 4,5)
Stellman et al. (1998)	cohorte (45399 travailleurs du bois)	1,44 (0,19 – 10,9)
Armstrong et al (2000).	cas-témoins	2,36 (1,33 – 4,19)
Vaughan et al. (2000)	cas-témoins	1,5 (0,7- 3,3)
Hildesheim et al. (2001)	cas-témoins	1,7 (1,0 – 3,0)

Tableau 8 : Cancers naso-pharyngés (NPC) chez les travailleurs exposés aux poussières de bois.

**Les études de cohortes et les études cas témoins retrouvent de façon inconstante un lien entre les métiers du bois et les cancers du nasopharynx, sans que cela puisse être rapporté aux poussières de bois. La relation de causalité n'est pas établie.**

### *Cancer bronchique*

Les résultats des études concernant le cancer bronchique sont discordants et ne permettent pas d'établir une conclusion claire quant au rôle de la poussière de bois (*Stellman, 1998, Miller, 1994*).

Stellman et al. ont mis en évidence dans une étude de cohorte de 45 399 Américains un excès significatif de décès par cancer, toutes origines confondues (poumon, prostate, cerveau). L'excès de risque pour le cancer bronchique reste faible (RR = 1,17 ; IC 95 % : 1,04-1,31), augmentant avec la durée d'exposition, et pourrait être expliqué, selon les auteurs, par des facteurs de confusion tels que l'amiante (chez les charpentiers notamment, qui sont très nombreux dans cette étude) ou le formaldéhyde.

Selon Laakkonen et al. l'incidence du cancer bronchique augmente légèrement chez les charpentiers (SIR = 1,11 ; IC 95 % : 1,04-1,18) (principalement épidermoïde, SIR 1,14), pour les faibles concentrations de poussières (< 3 mg/m<sup>3</sup>/an). Toutefois cet excès reste faible et pourrait être expliqué par une forte prévalence du tabagisme dans cette corporation (*Laakkonen, 2006*). Kauppinen et al. ne retrouvent pas d'augmentation des tumeurs



bronchiques dans leur étude de cohorte (7 307 travailleurs du bois) (SMR = 1,44 ; IC 90 % : 0,18-1,08) en tenant compte du tabagisme. (*Kauppinen, 1993*).

Demers et al. n'ont pas pu montrer, dans leur méta-analyse de 5 études de cohorte, un risque accru de cancer bronchique chez les travailleurs exposés (SMR = 0,8 ; IC 95 % : 0,7- 0,9) même s'ils sont exposés (*Demers, 1997*) à des poussières de fine granulométrie qui peuvent atteindre le poumon profond (*Fontaine, 2001*). Toutefois, il faut prendre en compte l'absence de données concernant le tabagisme : il était faible dans cette population (interdiction de fumer au poste de travail pour des raisons de sécurité), ce qui pourrait entraîner une sous estimation du risque de cancer broncho pulmonaire (*Fontaine, 2001*). Enfin, l'étude de cohorte de Dement et al., chez 13 354 charpentiers, mettait en évidence un accroissement du risque de cancer respiratoire (trachée, bronches, poumons) (SIR = 1,45 ; IC 95 % : 1,22-1,72), principalement chez les travailleurs âgés de plus de 50 ans (*Dement, 2003*).

L'étude de cohorte de Barcenas révélait un SMR de 3,15 (IC 95 % : 1,45-6,86) toutes histologies confondues (*Barcenas, 2005*). Dans cette étude, la moyenne d'âge était de 60 ans, le tabagisme significativement plus important dans le groupe exposé aux poussières de bois (44,15 paquet-années versus 32,47 dans le groupe témoin,  $p < 0,0001$ ). L'association de l'exposition aux poussières de bois et du tabagisme augmente le risque de cancer bronchique de 21 % [travailleurs exposés fumeurs : SMR = 2,87 (2,01-4,10), travailleurs non exposés fumeurs : 1,71 (1,4-2,08) et travailleurs exposés non fumeurs : SMR = 1,57 (0,85-2,87)].

Dans une étude cas-contrôles issue d'une cohorte (10 575 travailleurs exposés, 79 cancers bronchiques dont 10 cas incriminés), Szadkowska-Stanczyk et al. retrouvaient un risque de décès par cancer bronchique multiplié par 2 (OR = 2,07 IC 95 % : 0,88-4,92) qui s'accroissait uniquement avec la durée d'exposition (OR 2,44 après 5 années), mais non influencé par le tabagisme (*Szadkowska-Stanczyk, 2001*).

L'étude cas-témoins de Matos et al, incluant 199 hommes porteurs de cancers du poumon, montre, chez les ouvriers de scieries en Argentine, un excès de cancers bronchiques (OR = 4,8 ; IC 95 % : 1,2-19) (*Matos, 2000*). En 2005, Arias Bahia et al. montrent un accroissement significatif de l'incidence du cancer bronchique (IR = 1,78 ; IC 95 % : 1,05-2,81) (*Arias Bahia, 2005*).

Enfin, en Estonie, Innos et al. ne mettent pas en évidence d'excès de risque de cancer du poumon chez les employés de fabrication de meubles (SIR = 1,07 ; IC 95 % : 0,87-1,28) (*Innos, 2000*).

Le tableau 9 récapitule les risques relatifs à l'exposition aux poussières de bois pour les cancers bronchiques des études citées ci-dessus.

<b>Auteur</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Risque relatif (IC 95 %)</b>
Kauppinen et al. (1993)	cohorte (7 307 travailleurs du bois)	0,44 (0,18 -1,08) (IC = 90 %)
Demers et al. (1995)	5 cohortes (78704 travailleurs du bois)	0,8 (0,7- 0,9)
Stellman et al. (1998)	cohorte (45 399 travailleurs du bois)	1,17 (1,04 – 1,31)
Innos et al. (2000)	cohorte (6 786 travailleurs du bois)	1,07 (0,8 -1,28)
Dement et al. (2003)	cohorte (13 354 travailleurs du bois)	1,45 (1,22 – 1,72)
Barcenas et al. (2005)	cohorte (2 560 travailleurs du bois)	3,15 (1,45 -6,86) toutes histologies cancer non à petites cellules 3,07 (1,24 – 7,58) cancer à petites cellules 6,98 (1,70 – 28,65)
Matos et al. (2000)	cas-témoins	4,8 (1,2 – 19)
Szadkowska-Stanczyk et al. (2001)	cas-témoins	2,07 (0,88 – 4,82)
Arias-Bahia et al. (2005)	cas-témoins	1,78 (1,05 – 2,81)
Laakkonen et al. (2006)	cas-témoins	1,11 (1,04 -1,18) (cancer épidermoïde)

Tableau 9 : Cancers bronchiques chez les travailleurs exposés aux poussières de bois.

**La majorité des études de cohortes (niveau de preuve 2) ne concluent pas à un accroissement du risque de cancer bronchique. Les études cas-témoins (niveau de preuve 3) sont en faveur d'un faible excès de risque, mais l'analyse est délicate en raison de l'exposition à d'autres carcinogènes (amiante, tabagisme, formaldéhyde).**

### **Mésothéliome**

Seules deux études de cohorte suggèrent un lien entre mésothéliome et exposition aux poussières de bois. Miller et al. notent une augmentation de la mortalité par mésothéliome dans une cohorte de travailleurs du meuble (SMR = 3,7 ; IC 95 % : 1,2-8,7) (Miller, 1994). Laakkonen et al, sur une étude en population générale en Finlande, trouvent une augmentation du risque de mésothéliome uniquement chez la femme (SIR = 4,57 ; IC 95 % : 1,25-11,7) et seulement pour des expositions à de faibles niveaux de concentrations (< 3 mg/m<sup>3</sup>-an) uniquement (Laakkonen, 2006).

Ce lien n'est retrouvé ni dans les autres études de cohorte ni dans des études cas - témoins, modèles plus appropriés que les études de cohorte compte tenu de la faible incidence de la maladie.

<b>Les données épidémiologiques sont insuffisantes pour retenir un lien entre mésothéliome et poussières de bois.</b>
---

### **Cancer du larynx**

Les études cas - témoins identifiées donnent des résultats discordants : dans l'étude de Pollán et al, l'OR mesuré chez les travailleurs du bois atteint 5,63 (IC 95 % : 1,15-26,64). La fabrication de meubles expose particulièrement à ce risque, ce qui pourrait être lié, selon les auteurs, à l'exposition aux produits de conservation du bois (Pollán, 1995).

Cette élévation de risque n'est pas retrouvée dans d'autres études cas-témoins (Gustavsson, 1998, Laforest, 2000, Elci, 2002).

Les études de cohortes de Demers et Stellman précédemment décrites ne montrent pas d'excès de risque de cancer laryngé (Demers, 1995, Stellman, 1998).

Le tableau 10 récapitule les risques relatifs de cancer du larynx lors d'exposition aux poussières de bois pour les études citées ci-dessus.

Auteur	Type d'étude	Risque relatif (IC 95 %)
Demers et al. (1995)	5 cohortes (78 704 travailleurs du bois)	0,7 (0,4 - 1,0)
Stellman et al. (1998)	cohorte (45 399 travailleurs du bois)	1,19 (0,29 - 4,94)
Pollán et al. (1995)	cas-témoins	5,63 (1,15 -26,64)
Gustavsson et al. (1998)	cas-témoins	0,5 (0,3 - 0,9)
Laforest et al. (2000)	cas-témoins	1,0 (0,6 -1,7)
Elci et al. (2002)	cas-témoins	1,1 (0,8 - 1,4)

Tableau 10 : Cancers du larynx chez les travailleurs exposés aux poussières de bois

**Les études de cohortes et la plupart des études cas-témoins ne sont pas en faveur d'un excès de risque de cancer laryngé.**

### *Hémopathies malignes*

Les études de cohorte donnent des résultats discordants. Demers et al. montrent un excès de mortalité par hémopathies (lymphomes, SMR = 1,1 ; IC 95 % : 0,8-1,4) ainsi que par myélome multiple (SMR = 1,32 ; IC 95 % : 0,9-1,9), notamment chez les travailleurs exposés aux poussières de bois contre-plaqué, mais sur de petites séries. Le risque serait accru si l'exposition excède 10 années (*Demers, 1995*). Selon Innos et al, il existerait un risque accru mais de façon non significative de maladie de Hodgkin (SIR = 1,53 ; IC 95 % : 0,56-3,32 sur 6 cas seulement) (*Innos, 2000*).

L'étude de cohorte de Stellman et al. ne montre pas d'excès pour les hémopathies ou les myélomes (*Stellman, 1998*). La récente étude de cohorte suédoise de Lee et al. ne révèle pas non plus de risque accru (*Lee, 2003*).

Arias Bahia et al. montrent dans une étude cas-témoin publiée en 2005 un excès de risque pour la maladie de Hodgkin (IR = 5,30 ; IC 95 % : 1,09-15,47) (*Arias Bahia, 2005*).

Enfin, la série cas-témoin de Partanen et al. ne montre pas d'excès de risque d'hémopathie (lymphomes, leucémies : OR = 1,06 ; IC 95 % : 0,38-2,93) (*Partanen, 1993*).

Le tableau 11 récapitule les risques relatifs d'hémopathies lors d'exposition aux poussières de bois pour les études citées ci-dessus.

<b>Auteur</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Risque relatif (IC 95 %)</b>
Demers et al. (1995)	5 cohortes (78 704 travailleurs du bois)	1,1 (0,8 - 1,4) (lymphomes) 1.32 (0,9 - 1,86) (myélome)
Stellman et al. (1998)	cohorte (45 399 travailleurs du bois)	0,97 (0,68 – 1,40)
Innos et al. (2000)	cohorte (6 786 travailleurs du bois)	1,53 (0,56 -3,32) (maladie de Hodgkin)
Lee et al. (2003)	cohorte	0,8 (0,49 - 1,23)
Partanen et al. (1993)	cas-témoins	1,06 (0,38 - 2,93)
Arias-Bahia et al. (2005)	cas-témoins	5,30 (1,09 - 15,47) (maladie de Hodgkin)

Tableau 11 : Hémopathies malignes chez les travailleurs exposés aux poussières de bois.

**La plupart des études de cohortes (niveau de preuve 2) ne montrent pas d'augmentation significative du risque d'hémopathies. Les résultats des études cas -témoins (niveau de preuve 3) sont discordants.**

### *Cancers digestifs*

Pour le **cancer de l'estomac**, aucun excès de risque n'est montré dans plusieurs études de cohorte (*Demers, 1995, Dement, 2003, Miller, 1994*). L'étude de cohorte de Miller et al. comprenait 16 715 travailleurs dans l'industrie du meuble ; 88 cancers de l'estomac ont été observés (SMR = 0,9 ; IC 95 % : 0,8-1,2) (*Miller, 1994*). L'étude brésilienne récente de Arias Bahia trouve un risque accru de cancer de l'estomac (IR = 3,57 ; IC 95 % : 2,41-5,10) (*Arias Bahia, 2005*).

Cocco et al. ne montrent pas d'excès de risque de cancer du cardia (cas-témoins) même en cas d'exposition intense (252 travailleurs du bois) (Cocco, 1998) (Cocco, 1999). L'étude cas-témoins espagnole de González et al, sur un effectif de 354 cancers gastriques, ne met pas en évidence d'augmentation significative du risque (Gonzalez, 1991).

L'excès de risque de **cancer rectal ou du colon** n'est pas significatif dans la cohorte de Stellman et al. (37 cancers coliques, 11 cancers gastriques) (Stellman, 1998). Dement et al. montrent une augmentation de l'incidence pour les tumeurs digestives et du péritoine (SIR = 1,24 ; IC 95 % : 1,04-1,47), surtout pour les tumeurs du rectum (SIR = 1,51 ; IC 95 % : 1,05-2,10) et particulièrement chez les charpentiers âgés de plus de 50 ans (rapport d'incidence 1,62,  $p < 0,05$ ) (Dement, 2003).

Selon Innos et al, l'incidence du cancer colique est significativement accrue (SIR = 1,65 ; IC 95 % : 1,22-2,17) ; en revanche ce n'est pas le cas pour le cancer du rectum (SIR = 1,32 ; IC 95 % : 0,91-1,85) (Innos, 2000).

**Cancer du foie** : Il n'existe aucun lien entre l'exposition aux poussières de bois et le cancer du foie selon Demers et al. (Demers, 1995). Récemment, Arias-Bahia et al. ont montré un excès de mortalité par cancer du foie chez ces travailleurs (OR = 8,86 ; IC 95 % : 5,26-14,83) sans augmentation de l'incidence. Il faut cependant prendre en compte un facteur de confusion important qui est celui des cancers secondaires du foie (Arias Bahia, 2005).

Enfin, la méta-analyse finlandaise de Ojajärvi et al, à partir de 4 cohortes, ne retrouve aucun lien entre le **cancer du pancréas** et l'exposition aux poussières de bois (Ojajärvi, 2000). Toutefois, le résultat de cette méta-analyse doit être interprété avec beaucoup de réserve. En effet, celle-ci inclut 92 études de plusieurs types (cohortes, cas-contrôles) (161 populations, dont 88 cohortes industrielles) exposées à de nombreux carcinogènes (23 agents), de multiples sources d'expositions (chimique, minérale, composés organiques) et des critères d'évaluation clinique souvent différents. De plus, des facteurs étiologiques reconnus du cancer du pancréas, comme le tabagisme ou le diabète, ne sont pas pris en compte dans la plupart des études ; enfin, les différents types histologiques de ces tumeurs ne sont pas indiqués.

Le tableau 12 récapitule les risques relatifs de cancers digestifs lors d'exposition aux poussières de bois pour les études citées ci-dessus.

<b>Auteur</b>	<b>type d'étude</b>	<b>risque relatif (IC 95%)</b>
Miller et al. (1994)	cohorte (16 715 travailleurs du bois)	0,9 (0,8 – 1,2) (cancer gastrique)
Demers et al. (1995)	5 cohortes (78 704 travailleurs du bois)	0,8 (0,6- 0,9) (tumeur digestive) 0,6 (0,4 – 0,9) (tumeur du foie)
Stellman et al. (1998)	cohorte (45 399 travailleurs du bois)	1,05 (0,57 – 1,92) (tumeur gastrique) 1,04 (0,75 – 1,45) (tumeur du côlon)
Innos et al. (2000)	cohorte (6 786 travailleurs du bois)	1,65 (1,22 -2,17) (tumeur du côlon) 1,32 (0,9 – 1,85) (tumeur du rectum)
Ojajärvi et al. (2000)	4 cohortes (issues de 92 études hétérogènes)	1,1 (0,9 – 2,5) (tumeur du pancréas)
Dement et al. (2003)	cohorte (13 354 travailleurs du bois)	1,24 (1,04 – 1,47) (tumeur digestive) 1,51 (1,05 – 2,10) (tumeur rectale)
Gonzalez et al. (1991)	cas-témoins	0,52 (0,16 – 1,66) (tumeur digestive)
Cocco et al. (1998, 1999)	cas-témoins	0,88 (0,73 – 1,06) (tumeur gastrique)
Arias-Bahia et al. (2005)	cas-témoins	3,57 (2,41 – 5,10) (tumeur digestive) 8,86 (5,26 – 14,83) (tumeur du foie)

Tableau 12 : Cancers digestifs chez les travailleurs exposés aux poussières de bois.

**Cancer de l'estomac : Les études de cohortes ne montrent pas d'augmentation du risque. Les résultats des études cas-témoins sont discordants.**

**Cancers colorectaux : les résultats des études de cohortes sont discordants.**

**Cancer du foie : une seule étude de cohorte, pas de conclusion possible.**

**Cancer du pancréas : une méta analyse n'objective pas d'élévation de risque.**

### ***Tumeurs cérébrales***

Dans une grande série canadienne récente (250 tumeurs), le risque apparaît légèrement augmenté chez les travailleurs exposés aux poussières de bois (OR = 1,21 ; IC 95 % : 0,97-1,39), toutes histologies malignes confondues (*Pan, 2005*). Par ailleurs, Stellman et al. retrouvent une augmentation du risque de tumeurs cérébrales (RR = 2,02 ; IC 95 % : 1,25-3,27), mais sur un petit nombre de patients exposés (18) (*Stellman, 1998*).

**Il n'est pas possible de conclure : une seule étude de niveau de preuve 2, peu de patients, faible significativité.**

### ***Tumeurs oropharyngées*** (amygdales, base de langue, palais)

Dans une étude, ces tumeurs semblent plus fréquentes chez les travailleurs exposés aux poussières de bois (OR = 4,16 ; IC 95 % : 1,45-11,91) (*Vlajinac, 2006*).

D'autres travaux montrent une augmentation non significative de cancers du pharynx (incluant les NPC) et de l'œsophage dans une cohorte de 7 000 travailleurs exposés (SIR = 1,82 ; IC 95 % : 0,83-3,46) (*Innos, 2000*).

Bahia et al. mettent en évidence un accroissement significatif des tumeurs oropharyngées (IR = 2,44 ; IC 95 % : 1,44-3,85) chez les hommes uniquement (*Arias Bahia, 2005*).

**Tumeurs oropharyngées : le nombre d'études est insuffisant pour conclure.**

### ***Cancer de la vessie***

Aucun lien n'est démontré entre cancer de vessie et exposition aux poussières de bois durs ou tendres dans plusieurs études (*Teschke, 1997, Demers, 1995*).



### **2.2.2 Rôle dans la survenue de cancers ORL des types de poussières de bois (essences, granulométrie, etc.) et/ou des postes de travail (question 2.1)**

#### ***Etat des connaissances concernant les liens entre les essences de bois et les cancers naso-sinusiens***

La distinction entre les bois « tendres » et « durs » est liée à la classe botanique (les bois « tendres » étant les gymnospermes, les bois « durs » les angiospermes). Les bois « tendres » sont généralement plus tendres que les bois « durs », mais la densité varie considérablement au sein des deux groupes et il existe des recouvrements (*Carton, 2003*). Le bois dur correspond à la traduction française de hardwood qui signifie bois feuillus et le bois tendre correspond à la traduction française de softwood qui signifie bois résineux. En dehors de cette distinction, les bois sont constitués des 3 éléments essentiels : les celluloses (40 à 50 % du bois), les polyoses et la lignine (dans des proportions très variables). De nombreux autres composants organiques et inorganiques existent dans les différentes espèces de bois (terpènes, acides gras, phénols, tannins, flavonoïdes, quinones, lignanes, stilbène...). Parmi ces constituants, plusieurs sont potentiellement cancérigènes, notamment parmi les composés phénoliques (tanins, 2,6-diméthoxybenzoquinone, aldéhydes...) (*Pairon, 2000*).

Si le lien entre l'exposition aux poussières de bois et la survenue de cancer naso-sinusien est considéré comme certain depuis plusieurs années (*IARC, 1995*), de nombreuses inconnues subsistent, notamment concernant les différentes essences de bois pouvant être mises en cause dans la genèse des cancers naso-sinusiens.

Diverses synthèses de la littérature publiées depuis 1993 sur ce sujet tentent notamment d'analyser les différences quantitatives des résultats des études portant sur les cancers naso-sinusiens. Une revue de la littérature, de bonne qualité méthodologique, reprend une partie des études citées et décrites ci-dessous (*SCOEL, 2003*).

- Pour Nylander et al, l'exposition aux bois durs, associée ou non à l'exposition aux bois tendres, est associée à un excès de risque de cancer naso-sinusien, notamment d'adénocarcinome (*Nylander, 1993*).
- Demers et al. (*Demers, 1995*), Demers et al. (*Demers, 1997*) et Carton et al. (*Carton, 2002*) concluent que les études cas-témoins semblent indiquer un excès de risque de cancer naso-sinusien chez les sujets exposés aux poussières de bois tendres, mais que dans la majorité des études, la possibilité d'une co-exposition aux bois durs

ne pouvait être exclue. Il semblerait de plus que, du fait de l'association préférentielle « bois durs – adénocarcinomes » et « bois tendres – carcinome épidermoïde », le mécanisme d'action de ces bois soit différent ; cette hypothèse serait aussi cohérente avec les différences d'ordre de grandeur observées pour la quantification des liens entre exposition aux poussières de bois durs ou tendres et cancer naso-sinusien.

- Demers et Boffetta (*IARC 1998*) se sont notamment intéressés aux différences de résultats rapportés par 5 études de cohorte: des différences méthodologiques existent, certes, mais il y a surtout des différences d'exposition entre les 5 cohortes (machines utilisées, essences de bois, niveaux d'exposition, granulométrie...), critères dont il n'est pas possible de faire la part respective.

- Carton et Goldberg (*Carton, 2003*), en reprenant l'analyse groupée des 12 études cas-témoins (revue de la littérature) réalisée par Demers et Boffetta (*IARC 1998*), ont discuté de l'hétérogénéité des résultats entre les études : d'après les auteurs, les excès de risque rapportés pour l'ensemble des formes histologiques s'expliquent en grande partie par les résultats concernant l'adénocarcinome, pour lequel l'association avec l'exposition aux poussières de bois est beaucoup plus forte qu'avec les épidermoïdes. Par ailleurs, le risque était bien plus important en Europe (et particulièrement en France et en Italie) qu'en Amérique du Nord et en Chine ; cette différence pouvait être due aux niveaux d'exposition et aux bois utilisés : il semble en effet qu'il existe, pour un pays donné, une corrélation entre l'incidence de l'adénocarcinome naso-sinusien et la quantité de bois dur produit par ce pays.

La revue de la littérature effectuée n'a pas permis d'identifier des études de plus haut niveau de preuve concernant les liens entre les essences de bois et les cancers naso-sinusiens. Seules des études cas-témoins ont permis d'apporter des informations sur ces liens :

- Acheson et al. (*Acheson, 1972*), dans une étude portant sur 107 adénocarcinomes naso-sinusiens et 110 patients ayant une tumeur naso-sinusienne d'un autre type histologique, ont observé :

- chez les travailleurs du meuble exposés aux bois durs et bois exotiques, 25 adénocarcinomes et 3 cancers épidermoïdes,
- chez des travailleurs du bois en dehors de l'industrie du meuble, exposés le plus souvent aux bois tendres, 6 adénocarcinomes et 2 carcinomes épidermoïdes.

Cependant, ces expositions aux bois tendres n'excluaient pas des expositions à d'autres essences de bois.

- Dans l'étude d'Elwood (*Elwood, 1981*), 28 des 120 patients atteints de cancers naso-sinusiens avaient eu des professions en rapport avec le bois : 10 bûcherons, 7 charpentiers, 4 travailleurs dans l'industrie forestière, 4 travailleurs de la construction, 2 mesureurs de bois et un ébéniste. Excepté pour ce dernier, la plupart de ces sujets ont travaillé de façon prédominante avec des bois tendres. On ne peut là encore exclure des expositions mixtes (bois tendres et bois durs).

- Battista et al. (*Battista, 1983*) ont répertorié de façon précise les bois travaillés par les 7 cas de leur étude ayant eu une exposition professionnelle au bois (parmi les 36 hommes ayant un cancer naso-sinusien) : tous les 7 ont été exposés à des bois durs et deux d'entre eux aussi à des bois tendres, mais avec des essences et des associations très variées (marronnier, noyer, aulne, peuplier, hêtre, sapin). Ces expositions n'ont pu donner lieu à des analyses statistiques plus poussées.

- Les excès de risque de cancers naso-sinusiens liés à l'exposition aux bois durs et bois tendres ont été étudiés par Hernberg et al. (*Hernberg, 1983*) dans une étude cas-témoins portant sur 167 paires de sujets : l'exposition aux bois durs seuls était associée à un excès de risque non significatif (OR=2,0 ; IC 95 % : 0,2-21,0 pour 2 cas exposés), l'exposition aux bois tendres seuls à un excès de risque significatif (OR=3,3 ; IC 95 % : 1,1-9,4 pour 13 cas exposés), et l'exposition mixte à un excès de risque lui aussi significatif (OR=12,0 ; IC 95 % : 2,4-59,2 pour 12 cas exposés). Cette étude, réalisée au Danemark, en Suède et en Finlande, a permis d'observer une population particulièrement exposée aux bois tendres, à la différence des études réalisées dans le sud de l'Europe. Il est à noter que la répartition des types histologiques y est aussi différente, avec une majorité de carcinomes épidermoïdes (57%) et peu d'adénocarcinomes (11%).

- Hayes et al. (*Hayes, 1986*) ont étudié 91 cas de cancers naso-sinusiens (dont 50 adénocarcinomes et 23 cancers épidermoïdes) et 195 témoins : les ébénistes et fabricants de meubles avaient un excès de risque pour les adénocarcinomes (OR=139,8 ; IC 95 % : 31,6-999,4), de même que les menuisiers et les charpentiers (OR=16,3 ; IC 95 % : 2,8-85,3), tandis qu'aucun excès de risque significatif n'était observé pour les autres types histologiques ; les salariés concernés utilisaient de nombreuses essences de bois, durs et tendres (expositions mixtes).

- L'étude rapportée par Vaughan et Davis (*Vaughan, 1991*) s'est intéressée à 27 cancers épidermoïdes des sinus. Parmi ces sujets, 7 ont eu des activités professionnelles en rapport avec le bois (OR=2,4 ; IC 95 % : 0,8-6,7), cet excès de risque devenant significatif lorsqu'on ne s'intéresse qu'aux expositions datant de plus de 15 années (OR=3,1 ; IC 95 % : 1,0-9,0). Ces sujets ont été essentiellement exposés à des bois tendres. Ce constat ne permettait cependant pas d'exclure des expositions à des bois durs.

- L'étude française (*Leclerc, 1994*) a porté sur 207 cas de cancers naso-sinusiens et 409 témoins. Parmi les 82 sujets porteurs d'adénocarcinomes, 80 ont été exposés aux bois durs, dont 7 exclusivement à ces bois (2 sujets n'ayant jamais été exposés aux poussières de bois) ; parmi les 59 carcinomes épidermoïdes, 17 ont été exposés aux poussières de bois, dont 3 aux bois durs exclusivement et 3 aux bois tendres exclusivement. Un excès de risque significatif de carcinome épidermoïde a été mis en évidence chez les sujets exposés aux bois tendres et éventuellement à d'autres bois, avant 1945 (OR=2,5 ; IC 95 % : 1,1-6,0) ; aucune autre association significative n'a été observée chez les sujets exposés aux bois tendres. Les sujets exposés aux bois durs (et éventuellement aux bois tendres) avaient un excès de risque très important d'adénocarcinome (OR=168 ; IC 95 % : 78-362), et une absence d'excès de risque de carcinome épidermoïde. Un excès de risque non significatif d'adénocarcinome a été observé pour l'exposition aux bois autres qu'aux bois durs (OR=2,2 ; IC 95 % : 0,7-6,2).

- Enfin, Pesch et al. (*Pesch, 2006*) ont présenté lors du Congrès « Wood Dust 2006 » une étude cas-témoins (77 cas d'adénocarcinomes naso-sinusiens et 154 témoins), dans laquelle l'exposition était évaluée par la matrice emplois-expositions WOODEX. Il existait un excès de risque significatif d'adénocarcinome pour les sujets exposés aux bois durs au moins 5 années, tandis que cette relation n'était pas significative pour les sujets exposés aux bois tendres et aux agglomérés.

Au total, depuis la monographie du CIRC en 1995, peu d'éléments ont permis de faire des avancées réelles dans la connaissance des liens entre les essences de bois utilisées et le risque de cancer naso-sinusien. Demers (*Demers, 2006*) et Foa et al. (*Foa, 2006*), se basant sur les conclusions écrites par le Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (*SCOEL, 2003*), ont confirmé que les risques maximaux de cancers naso-sinusiens apparaissent dans l'industrie du meuble, qui utilise principalement des bois durs locaux et exotiques (niveau de preuve 2) ; cependant, on ignore encore si l'exposition à toutes les essences de bois présente un risque de cancer, et il est actuellement impossible d'affirmer que l'exposition aux bois tendres est sans risque. De plus, la différenciation bois durs / bois tendres habituellement utilisée n'est peut-être pas la plus pertinente vis-à-vis du risque étudié. Il n'est donc pas pertinent, du fait des connaissances actuelles, de distinguer, pour la prévention, l'exposition aux bois durs de l'exposition aux bois tendres.

*Etat des connaissances sur les liens entre la granulométrie des poussières de bois et les cancers naso-sinusiens*

La revue de la littérature n'a pas permis d'identifier d'étude analysant les liens entre la granulométrie des poussières de bois et les cancers naso-sinusiens (absence de mesures quantitatives réalisées dans les études cas-témoins ou de cohorte). Le même constat est fait dans plusieurs revues de la littérature (*Nylander, 1993, Carton, 2003*).

L'évaluation qualitative des risques réalisée par le SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) en 2003 a par ailleurs confirmé l'absence de données suffisantes et a considéré que les mesures de prévention pour les salariés devaient concerner toutes les poussières de bois, sans considération de taille (en ce qui concerne les effets cancérogènes et non cancérogènes) (*SCOEL, 2003*).

*Etat des connaissances sur le lien entre les postes de travail exposant aux poussières de bois et les cancers naso-sinusiens*

La majorité des études réalisées (études cas-témoins et études de cohorte) évaluent l'exposition d'après le secteur d'activité et/ou la profession exercée. Sachant que la granulométrie des poussières de bois est fortement liée à un certain nombre de paramètres, dont notamment le poste de travail, de telles informations peuvent apporter des éléments de réflexion sur les liens entre la granulométrie des poussières de bois et les cancers naso-sinusiens.

Une seule étude a été identifiée comme ayant utilisé des informations sur le poste de travail pour quantifier l'exposition. Il s'agit d'une étude cas-témoin, publiée par Shimizu et al. en 1989 (*Shimizu, 1989*) : 66 cas de carcinome épidermoïde des sinus maxillaires ont été étudiés, comparativement à 122 témoins appariés ; un excès de risque non significatif était observé pour le travail du bois (OR=2,1 ; IC 95 % : 0,8-5,3), mais cet excès devenait significatif pour les sujets ayant eu un poste de ponçage ou travaillant au tour à bois (OR=7,5 ; IC 95 % : 1,5-38,5). Il est par ailleurs connu que ces 2 postes de travail font partie de ceux pour lesquels l'exposition est quantitativement importante (*Carton, 2003, Rusea, 2006*), mais il est difficile de faire un lien précis entre ces postes de travail et la granulométrie des poussières, qui dépend fortement du type de ponçage (classe d'abrasif), du type de machines utilisées et du procédé utilisé (*Benczek, 2006*). Ainsi, cette seule étude ne peut permettre d'améliorer la connaissance entre taille des poussières de bois et cancer naso-sinusien.

**Il n'existe pas de critère objectif permettant de dire que certaines essences ou certains postes de travail ne sont pas à risque de cancer des cavités naso-sinusiennes. Il semble cependant, grâce aux résultats de nombreuses études de niveau 3, que le risque de survenue de cette pathologie est plus important chez les sujets exposés aux bois durs.**

### **2.2.3 Relation dose-effet. Identification de seuils d'effet pour l'intensité moyenne, du rôle des pics d'exposition, de la durée de l'exposition ou de l'exposition cumulée (question 2.2)**

#### ***Données expérimentales***

Trois groupes de seize rates Sprague-Dawley ont été exposés à  $25 \text{ mg/m}^3$  de poussières de bois de hêtre seule, associées à du formaldéhyde ( $12,7 \pm 1,1 \text{ ppm}$ ), ou à du formaldéhyde seul ( $12,4 \pm 1,1 \text{ ppm}$ ), 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 104 semaines. Soixante-dix pour cent des particules de l'aérosol avaient un diamètre aérodynamique inférieur à  $10 \mu\text{m}$  et 10-20 % un diamètre inférieur à  $5 \mu\text{m}$  (Holmström, 1989). Un seul cas de tumeur des fosses nasales a été observé chez un animal traité par le formaldéhyde seul, mais il faut souligner le faible nombre d'animaux exposés.

Quinze rates Wistar ont été exposées à  $15,3 \pm 3,1 \text{ mg/m}^3$  de poussières de bois de hêtre, 6 heures par jour et 5 jours par semaine pendant 6 mois, puis ont été suivies jusqu'au 18<sup>ème</sup> mois. La médiane du diamètre aérodynamique des particules constituant l'aérosol était de  $7,2 \mu\text{m}$  (Tanaka, 1991). Ce traitement n'a pas induit de tumeur des cavités nasales ou de l'arbre respiratoire. Cependant, le petit nombre d'animaux traités et la brève durée de l'exposition limitent la portée de cette observation.

Six groupes de 60 rates Fischer ont été exposés 4,5 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 25 à 45 semaines à : 1) de la poussière de bois de chêne non traité ( $18 \text{ mg/m}^3$ ) ; 2) de la poussière de bois de chêne ( $16,6 \text{ mg/m}^3$ ) traitée par du pentachlorophénol ( $18 \mu\text{g/m}^3$ ) et du lindane ( $0,3\text{-}1 \mu\text{g/m}^3$ ) ; 3) de la poussière de bois de chêne traitée par du bichromate de sodium ( $39,4 \mu\text{g/m}^3$ ) ; 4) du bichromate de sodium ( $21 \mu\text{g/m}^3$ ) ; 5) du lindane ( $0,07\text{-}1,13 \mu\text{g/m}^3$ ) et du pentachlorophénol ( $0,15\text{-}0,26 \mu\text{g/m}^3$ ) ; 6) de la N-nitrosodiméthylamine ( $72 \mu\text{g/m}^3$ ). Un 7<sup>ème</sup> groupe n'était pas traité et servait de témoin (Klein, 2001). Des tumeurs des fosses nasales n'ont été observées que chez les animaux exposés à la poussière de bois traitée par les chromates. La portée de cette observation est limitée par la brève durée de l'exposition.

Deux groupes de 12 et 24 hamsters ont été exposés à 15 ou  $30 \text{ mg/m}^3$  de poussières de bois de hêtre, 6 heures par jour et 5 jours par semaine, pendant 36 et 40 semaines, respectivement.

Soixante-dix pour cent de l'aérosol étaient constitués de particules d'un diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm et 10-20 % de ces particules avaient un diamètre inférieur à 5 µm. Aucun des animaux du 1<sup>er</sup> groupe n'a développé de tumeur, au terme du traitement. Une tumeur nasale maligne, mal caractérisée, a été observée chez un des animaux du second groupe (Wilhelmsson, 1985). Cette fois encore le petit nombre d'animaux traités et la brève durée de l'exposition limitent la portée des résultats présentés.

**Globalement, l'exposition de rates ou de hamsters à des concentrations élevées de poussières de bois n'a pas induit de tumeurs des voies aériennes supérieures. Cependant, toutes les études publiées souffrent d'insuffisances méthodologiques qui limitent la portée de ces observations (niveau de preuve 4).**

**En 1995, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) concluait à l'absence de données permettant l'évaluation de la cancérogénicité de la poussière de bois chez l'animal (« *inadequate evidence* »). Il n'y a pas de données nouvelles justifiant de modifier cette évaluation.**

#### *Données épidémiologiques sur la relation dose-effet*

Deux méta-analyses et des études cas-témoins et de cohortes ont été identifiées sur ce point. En 1995, Demers et al (Demers, 1995a) ont publié une méta analyse de 5 études de cohortes. Ils ont classé les postes de travail en 3 groupes en fonction de la probabilité de l'exposition (possible, vraisemblable, certaine) aux poussières de bois. Les taux de mortalité standardisés (SMR) étaient respectivement de 0,8 (IC 95 % : 0,0-4,6), 1,2 (IC 95 % : 0,0-6,5) et 8,4 (IC 95 % : 3,9-16,0) dans ces 3 groupes. Un excès de risque n'apparaissait qu'après un délai de 20 ans après le début de l'exposition et il était maximal quand le délai était d'au moins 30 ans. Le petit nombre de tumeurs naso-sinusiennes observées (11 en tout) n'a pas permis d'analyse en fonction de la durée et de l'intensité de l'exposition.

La même année, Demers et al (Demers, 1995b) ont également fait une méta-analyse de 12 études cas-témoin, regroupant 930 cas et 3 136 témoins. L'intensité de l'exposition a été évaluée en utilisant une matrice emploi-exposition et classée en 4 niveaux : nulle, faible (< 1 mg/m<sup>3</sup>), modérée (1-5 mg/m<sup>3</sup>) ou forte (> 5 mg/m<sup>3</sup>). Dans aucune des études analysées, il



n'avait été effectué de mesurage des concentrations atmosphériques de poussières des bois au poste de travail.

- Chez les hommes, 25 % des cancers naso-sinusiens (169 cas) étaient des adénocarcinomes et 48 % (329 cas) des cancers épidermoïdes ; chez les femmes, les chiffres correspondants étaient de 10 % (26 cas) et 40 % (101 cas). Les adénocarcinomes étaient relativement plus fréquents (20-49 %) en Europe qu'aux USA (3-14 %), ce qui traduisait plus probablement des différences qualitatives et/ou quantitatives des modalités d'exposition qu'une différence de sensibilité des travailleurs exposés.

- Chez les hommes, le risque d'adénocarcinome augmentait avec l'intensité de l'exposition. Les odds ratios (OR) étaient respectivement de 0,6 (IC 95 % : 0,1-4,7), 3,1 (IC 95 % : 1,6-6,1) et 45,5 (IC 95 % : 28,3-72,9) pour les groupes faiblement, modérément et fortement exposés. Ce gradient n'était pas observé chez les femmes, les 2 cas observés étant survenus dans le groupe faiblement exposé.

- L'analyse du risque d'adénocarcinome en fonction de la durée d'exposition montrait également un gradient chez les hommes. Les odds ratios étaient respectivement de 7,3 (IC 95 % : 3,7-14,6), 7,2 (IC 95 % : 3,3-15,7), 13,7 (IC 95 % : 7,0-26,9), 16,7 (IC 95 % : 8,4-33,3) et 31,7 (IC 95 % : 18,6-54,3) pour des expositions inférieures à 5 ans, comprises entre 5 et 9 ans, 10 et 19 ans, 20 et 29 ans et au moins égales à 30 ans. Chez les femmes, les deux cas observés sont survenus chez des personnes exposées moins de 5 ans.

**Au total, il y a des preuves suffisantes d'une association entre l'exposition aux poussières de bois et le risque d'adénocarcinome naso-sinusien, chez l'homme (niveau de preuve 2). L'augmentation du risque avec l'intensité et la durée de l'exposition, ainsi que l'existence d'une période de latence d'au moins 20 ans sont de forts arguments en faveur d'un lien causal (niveau de preuve 2).**

**La méta-analyse de 12 études cas-témoin réalisée par Demers et al ne montre pas d'excès de risque de cancer naso-sinusien lorsque l'exposition moyenne estimée aux poussières de bois est inférieure à 1 mg/m<sup>3</sup>. Cette observation doit, toutefois, être considérée avec prudence car il s'agit d'exposition estimée par une matrice emploi-exposition et non du résultat de mesurages atmosphériques (niveau de preuve 3).**

#### **2.2.4 Histoire naturelle des adénocarcinomes naso-sinusiens dus aux poussières de bois, symptomatologie et évolution (question 2.3)**

##### **Histoire naturelle des adénocarcinomes naso-sinusiens dus aux poussières de bois**

Aucune publication n'a été identifiée dans la littérature faisant état de l'histoire naturelle, à proprement parler, de l'adénocarcinome naso-sinusien. Certains auteurs ont essayé d'identifier des signes histologiques précurseurs de son apparition chez des sujets exposés aux poussières de bois.

Wilhelmsson et al, dans une étude cas-témoins, ont montré qu'il existait, sur des biopsies réalisées 5mm en arrière de la tête du cornet moyen, une métaplasie cuboïde chez 16 des 45 travailleurs exposés aux poussières de bois inclus et seulement chez 1 des 17 témoins non exposés (*Wilhelmsson, 1984*).

Les mêmes auteurs ont étudié, l'année suivante, 4 groupes de 12 hamsters enfermés dans une cellule d'exposition contenant respectivement de l'air (contrôle), des poussières de hêtre à 15 mg/m<sup>3</sup>, de la diéthylnitrosamine (DEN) à 1,5 mg/animal en sous-cutané et les deux produits réunis. Les animaux après 36 semaines d'exposition ne développaient pas de tumeur nasale lors d'une exposition aux poussières de bois seules ; 4 animaux sur 8 vivants exposés aux deux produits et 3 animaux sur 8 exposés à la DEN seule ont développé un papillome de la trachée. Aucune métaplasie n'a pu être mise en évidence dans les fosses nasales pour l'ensemble des animaux. Dans la même étude, 4 autres groupes de 24 hamsters ont été exposés à de l'air (contrôle) ou à 30 mg/m<sup>3</sup> de poussières de hêtre avec ou sans 3 mg/animal de DEN en sous-cutané ou à de la DEN seule. On a observé :

- que 2 animaux sur 22 dans le groupe poussières de bois seules ont développé l'un une tumeur maligne envahissant le bulbe olfactif, l'autre une métaplasie cuboïdale avec dysplasie modérée,
- que 10 sur 22 exposés au DEN seul et 11/22 exposés aux deux produits ont développé une tumeur maligne qui était un adénocarcinome (*Wilhelmsson, 1985*).

Wolf et al ont montré au cours d'une étude cas-témoins que l'incidence de l'hyperplasie cylindrique était plus importante chez les 149 travailleurs du bois que chez les 33 sujets contrôles (*Wolf, 1998*).

Bussi et al ont montré au cours d'une étude cas-témoins que l'incidence de la métaplasie pavimenteuse était plus importante chez 68 travailleurs du bois exposés depuis plus d'un an que chez 81 sujets contrôles (*Bussi, 2002*).

Wilhelmsson et al, dans une étude rétrospective, ont montré qu'il existait une métaplasie cuboïde sur la muqueuse à distance du site tumoral de 19 des 22 patients atteints d'adénocarcinome, qu'il existait une zone de transition en dysplasie cuboïde chez 10 d'entre eux et que 5 avaient une métaplasie squameuse (*Wilhelmsson, 1984*).

Toutefois, aucune étude permettant d'établir un lien de causalité (selon les critères de Hill) entre ces anomalies et l'adénocarcinome naso-sinusal n'a été retrouvée dans la littérature.

### ***Etude de la répartition des poussières de bois dans les cavités naso-sinusiennes***

La muqueuse des fosses nasales et des sinus est constituée d'un épithélium dit respiratoire, pseudo-stratifié, cilié, parsemé de cellules et de glandes sécrétrices séromuqueuses. C'est cet épithélium qui est en contact avec les poussières de bois. Aucune étude n'a été identifiée portant sur la répartition et la pénétration des poussières de bois chez l'homme à l'intérieur des cavités sinusiennes et notamment des masses latérales de l'ethmoïde. Une seule étude expérimentale contrôlée a essayé de déterminer quel était le devenir de poussières de pin et de chêne dans un modèle de fosses nasales humaines (*Tian, 2007*). Cependant, les études portant sur les caractéristiques rhéologiques du flux aérien, du devenir et de la répartition des particules artificiellement délivrées, permettent d'avoir une idée indirecte sur le devenir des poussières dans les cavités nasales.

#### **1. Devenir de particules inhalées délivrées en spray**

Newman et al, sur 13 volontaires sains à partir d'une étude comparative ne comportant pas de groupe contrôle, ont montré qu'un pourcentage compris entre 46,5 et 57,1 % de la dose d'un spray était arrêté dans la partie toute antérieure de la fosse nasale et que ce pourcentage variait selon le volume et la largeur du cône de distribution. Le reste des particules de Téflon marqué au Tc99m administrées était en revanche retrouvé jusque dans le cavum (*Newman, 1988*).

Weber et al ont distribué une solution de fluorescéine sodique à 1 % en spray chez 8 volontaires sains et 10 patients après chirurgie endoscopique des sinus pour polypose naso-sinusal. Les vidéo endoscopies réalisées dans les premières minutes après l'administration ont montré qu'au moins 50 % du spray se dépose sur le septum et la tête du cornet inférieur et

que seule une petite portion (pas de chiffre) se dépose sur la tête du cornet moyen, l'ager nasi, le bord libre du cornet moyen et le méat moyen (*Weber, 2001*).

Heald et al ont étudié la répartition de la triamcinolone marquée au carbone<sup>14</sup> délivrée en spray chez quatre sujets sains à l'aide du PET scan couplé à l'IRM : 83 % de la dose administrée était retrouvée dans les fosses nasales, 54 à 63 % dans la région turbinale sans plus de précisions, 3 à 4 % dans le sinus frontal et maxillaire ; 6 à 16 % de la dose initiale persistait dans les fosses nasales 2 heures après l'administration (*Heald, 1997*).

## 2. Devenir des particules inhalées délivrées en aérosol

La pénétration dans les sinus des particules d'aérosol dépend de plusieurs facteurs : du flux aérien à l'intérieur de la cavité, de la différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur du sinus, de la taille des particules concernées, de leurs répartition et distribution dans l'aérosol et du diamètre et de la longueur du canal naso-sinusien.

### *Pour les particules micrométriques*

Hyo et al ont comparé le dépôt de particules d'aérosols monodispersées de polystyrène/latex, de solution glucosée et d'eau pure d'un diamètre de 0,5 à 15,8  $\mu\text{m}$  dans le sinus maxillaire d'un homme sain et sur un modèle reconstruit. Il n'y avait pas de différence de dépôt entre les modèles pour les différentes particules et seulement 3 % de la dose administrée pénétrait dans le sinus pour des particules d'un diamètre de 3 à 10  $\mu\text{m}$  et un gradient de pression de 10 à 15 cm d'eau (*Hyo, 1989*).

Chez 11 volontaires sains respirant un aérosol de particules de 1 à 30  $\mu\text{m}$ , Keck et al, à l'aide d'un dispositif laser mesurant les concentrations et les tailles des particules de la valve nasale jusqu'au cavum, ont montré que respectivement 58, 85, 87 et 99,5 % des particules de 1-3, 4-6, 7-9 et 10-30  $\mu\text{m}$  se déposaient dans les fosses nasales, que seulement 80 % de la totalité des particules de 1-3  $\mu\text{m}$  déposées dans les fosses nasales étaient arrêtées par la valve nasale et la tête du cornet inférieur, le reste se déposant en arrière de cette zone dans la région turbinale. Par contre plus de 90 % de la totalité des particules supérieures à 4  $\mu\text{m}$  déposées étaient arrêtées par la valve nasale ; celles supérieures à 10  $\mu\text{m}$  non arrêtées s'accumulaient dans le cavum (*Keck, 2000*). La même équipe avec la même méthodologie a montré à partir de 10

autres volontaires sains que la décongestion de la muqueuse à la xylométhazoline n'influçait pas la quantité et l'aire de dépôt des particules (*Keck, 2001*). Pour cet auteur, l'accumulation en regard de la valve est probablement due à la transformation à cet endroit d'un flux aérien laminaire en un flux turbulent.

Itoh et al, utilisant un modèle de fosse nasale droite reconstruit à partir de cadavres, ont montré avec des particules de 4 µm de diamètre, pour un flux respiratoire de 13 L/min, un dépôt préférentiel au niveau de la valve nasale et du cornet moyen (*Itoh, 1985*).

Keyhani et al. ont montré, à l'aide d'un modèle de fosse nasale droite construit à partir de coupes de scanner d'un volontaire sain et des équations de Navier-Stokes résolues par simulation numérique, que si la vitesse de passage de l'air était maximale en dessous du cornet inférieur, seulement 30 % du volume d'air inspiratoire passait dans cette région et seulement 3 % dans la fente olfactive. Si la vitesse de l'air inspiré était plus faible au niveau du deuxième courant aérien, soit entre le cornet moyen, le cornet inférieur et le septum, celui-ci représentait le courant aérien principal (*Keyhani, 1995*) (pas de groupe contrôle).

Zwartz et Guilmette ont comparé trois modèles artificiels tridimensionnels de fosses nasales construits à l'aide d'images IRM d'un volontaire sain non fumeur, au travers desquels ils ont délivré un aérosol de particules fluorescentes de 5,5 µm de diamètre à un débit respiratoire allant de 10 à 40 L/min. Le premier modèle représente les fosses nasales du volontaire à l'identique, le second omet la zone olfactive dans la reconstruction, alors que le troisième est le réassemblage du deuxième modèle et de la zone olfactive ; chaque modèle était le témoin de l'autre. Il a été observé une augmentation du dépôt des particules de 50 % pour un flux de 10 L/min lors d'une amputation de la fente olfactive, soit 9 % du volume de la fosse nasale par rapport aux autres modèles. Pour des flux respiratoires allant de 20 à 40 L/min, il existait une forte accumulation préférentielle des particules au niveau de la valve nasale. A cet endroit, toutes les particules subissaient un brutal changement de direction provoquant l'impaction de celles ayant une forte inertie. En arrière les particules restantes non impactées suivaient les flux aériens. Le courant aérien principal (soit autour du cornet moyen) était le principal chemin de dépôt en arrière de la valve nasale. Les auteurs retrouvaient alors une forte proportion de particules sur la tête du cornet moyen (zone d'impact du courant aérien principal). Lorsque le flux augmentait de 20 à 40 L/min, les particules inhalées pénétraient

plus en profondeur dans la cavité nasale et les proportions déposées dans les régions du cornet moyen et olfactive augmentaient, notamment pour des flux supérieurs ou égaux à 30 L/min (Zwartz, 2001).

Tian et al, à partir d'une étude expérimentale contrôlée, ont montré, sur un modèle de fosses nasales réalisé à partir de coupes scanner d'un sujet sain, que les particules de pin et de chêne (densité respective de 560 kg/m<sup>3</sup> et 930 kg/m<sup>3</sup> pour une taille de particule de 3 à 55 µm) se déposaient principalement, pour un flux de 10 L/min, dans la région de la valve nasale et au niveau du méat moyen. Ceci était surtout vrai pour les particules supérieures à 16 µm alors que les particules inférieures se déposaient plus en arrière (Tian, 2007). Cependant, le principal problème de ce modèle était d'être amputé de la partie haute des fosses nasales et notamment des fentes olfactives.

#### *Pour les particules nanométriques*

Cheng et al. ont montré, dans une étude comparative sur trois modèles artificiels de fosses nasales de rat, que le dépôt des particules de 0,2 à 0,005 µm délivrées avec un débit inspiratoire et expiratoire de 200 à 600 mL/min, était supérieur pour les particules les plus petites et diminuait avec l'augmentation de la taille et du débit respiratoire. Pour un débit inspiratoire de 400 mL/min, 40 à 70 % des particules de 0,01 à 0,005 µm se déposaient dans les fosses nasales (Cheng, 1990). Pour ces auteurs, les mécanismes de turbulence permettaient la diffusion et le dépôt. L'anatomie des fosses nasales étant très différente chez le rat de ce qu'elle est chez l'homme, le modèle animal a cependant des limites.

Wang et al ont réalisé une étude comparative contrôlée sur la répartition et le dépôt de particules de 1 nm à 50 µm, inhalées artificiellement à l'aide de flux allant de 4 à 15 L/min dans un modèle reconstruit de fosses nasales fait à partir de coupes de scanner d'un homme de 25 ans. Ils ont montré que :

- le diamètre des particules avait une influence sur les caractéristiques de dépôt,
- la quantité totale de particules micrométriques déposées augmentait avec l'augmentation du diamètre et/ou la densité des particules et/ou le débit respiratoire,
- la quantité totale de particules nanométriques déposées augmentait avec la diminution du diamètre,

- pour des particules < 15 nm, l'efficacité de la déposition diminuait quand le débit respiratoire augmentait,
- les principales régions de dépôts des particules micrométriques étaient la valve nasale et la région turbinaire moyenne ainsi que le septum en regard,
- les particules nanométriques avaient une répartition ubiquitaire dans les fosses nasales.

Comme pour l'étude de Tian et al, le modèle était malheureusement amputé de la partie haute des fosses nasales, s'arrêtant à mi-hauteur de la lame conchale de Moore (*Wang, 2009*).

### 3. Clairance muco-ciliaire

La clairance de la muqueuse normale est de 6 à 10 mm/min donnant un temps total de traversée du vestibule narinaire au pharynx de 10 à 15 minutes en moyenne (*Pennington, 1998*). Ce temps d'évacuation s'allonge, notamment lorsqu'il existe une détérioration de l'épithélium cilié, lors des transformations métaplasiques, comme c'est le cas chez le travailleur du bois. La fréquence de la mucostase rencontrée chez ces travailleurs augmente avec la concentration en poussières inhalées (*Black, 1974*). Pour Ahman, la clairance augmente en fonction de la durée d'exposition (*Ahman, 1996*).

### 4. Point de départ de l'adénocarcinome naso-sinusien

Depuis sa première description, l'adénocarcinome naso-sinusien était considéré comme provenant de l'intérieur des masses latérales du sinus ethmoïdal. Or, Jankowski et al. ont récemment publié une série de 30 cas d'adénocarcinomes dont la base d'implantation était située dans la fente olfactive (*Jankowski, 2007*). C'est aussi ce qui a été observé sur les 20 derniers cas traités dans le service ORL du CHU de Bordeaux (*avis d'experts*). C'est secondairement que cette tumeur envahirait les masses latérales de l'ethmoïde.

Il est important de noter qu'il n'a pas été retrouvé dans la littérature d'autres points de départ pour cette tumeur alors que la muqueuse est la même dans le reste des fosses nasales, notamment au niveau de la valve, du cornet inférieur et du septum (zone 1 et 2 de Cottle) lieu d'arrêt de la plus grande partie des particules filtrées par le nez. Il n'a pas été décrit non plus de lésion à point de départ des autres sinus de la face (sinus maxillaire, frontal et sphénoïdal).

## 5. Discussion

L'utilisation de multiples modèles expérimentaux artificiels ou *in vivo* (animaux ou volontaires sains humains) et la grande variabilité des variations anatomiques rendent complexe l'analyse des résultats. L'avantage principal des modélisations est de permettre de faire varier les paramètres de déposition sans qu'interfèrent les variations anatomiques inter-sujets et les variations dues à la congestion muqueuse inter et intra-sujets. Ces modèles ne reproduisent ni le cycle nasal ni le tapis muco-ciliaire. Les paramètres de déposition sont : la taille des particules, leur densité, les différences de pression entre le vestibule et la choane, la surface de section de la cavité en tout point de sa profondeur et le débit (*Rasmussen, 2000, Zwartz, 2001*). Les débits respiratoires continus de 10 à 40 L/min sont représentatifs d'un rythme respiratoire allant du repos à un effort physique de moyenne intensité (*ICRP, 1994*). Par ailleurs, dans cet éventail de débits respiratoires, certains individus garderont une respiration nasale stricte alors que d'autres passeront à une respiration mixte oro-nasale (*James, 1997, Niinimaa, 1980*) sans qu'on dispose de facteurs prédictifs (âge, sexe, par exemple) de ces comportements respiratoires. Or le travailleur du bois, par la nécessité de développer une activité physique, est soumis très probablement à une multitude de variations du rythme et de la pression inspiratoire au cours de son travail. Cela influence probablement la pénétration des particules de bois dans les cavités nasales sans qu'existe pour autant une preuve expérimentale.

**Les particules nanométriques ont des caractéristiques de dispersion et de dépôt dans les fosses nasales différentes de celles des particules micrométriques. Les particules inférieures à 10 µm n'ayant pas été arrêtées par la valve nasale suivent les courants aériens principaux et se déposent de part et d'autre du cornet moyen, notamment dans la fente olfactive et le recessus ethmoïdo-sphénoïdal (niveau de preuve 3). Cette répartition semble corrélée avec les différentes bases d'implantation de l'adénocarcinome naso-sinusien à cet endroit.**



### *Analyse des séries publiées (adénocarcinomes naso-sinusiens)*

De nombreux auteurs retrouvent un âge moyen de diagnostic autour de 60 ans (*Leroux-Robert, 1974, Nunez, 1993, Urso, 1993, Moreau, 1997, Stoll, 2001, Jegoux, 2004, Percodani, 2005, Choussy, 2008*). Les âges extrêmes les plus faibles sont, selon les études, respectivement de 21, 22, 28, 31, 37 et 43 ans (*Mayr, 2010, Sy, 2004, Lee, 2002, Jegoux, 2004, Leroux-Robert, 1974, Percodani, 2005*). La grande majorité des patients atteints de cette pathologie ont entre 40 et 80 ans. Il est difficile de connaître, à travers la littérature, le nombre de patients dont l'âge est inférieur à 40 ans : 1 patient sur 26 pour Leroux-Robert, aucun pour Dutreuil-David (*Leroux-Robert, 1974, Dutreuil-David, 1999, Percodani, 2005*). Pour la plupart des séries, la distribution des âges n'est pas disponible (*Nunez, 1992, Urso, 1993, George, 1997, Moreau, 1997, Jegoux, 2004, Choussy, 2008,*). De Gabory et al, à propos de 95 patients, retrouvaient, au moment du diagnostic, 90 % de la population entre 50 et 85 ans, 9 % avait moins de 50 ans et 1 % avait moins de 40 ans (*De Gabory, 2010*).

Il apparaît donc possible qu'un adénocarcinome naso-sinusien se développe à l'âge de 30ans mais, pour ces patients les plus jeunes, la durée et l'intensité de l'exposition aux poussières de bois ne sont pas connues. Dans la plupart des études, ces données spécifiques ne sont pas précisées pour chacun des patients, quel que soit leur âge. Il n'est pas précisé non plus l'âge de début et de fin d'exposition. Cet âge moyen de découverte correspond sur le plan de la carcinogénèse au cumul de la durée d'exposition proprement dite, du délai nécessaire pour provoquer une dégénérescence épithéliale au contact des poussières de bois, du délai nécessaire pour l'apparition des symptômes et du délai de prise en charge pour obtenir la preuve histologique du diagnostic.

Le délai de latence est reconnu comme étant le temps nécessaire pour l'apparition des premiers symptômes. Cependant il est calculé de manière variable selon les auteurs : 10 ans pour Roux, 30 ans pour Sy entre la fin de l'exposition et les premiers symptômes (*Roux 1997, Sy 2004*). D'autres études proposent un délai de latence calculé à partir du premier jour d'exposition (ce qui correspond à la définition consensuelle de la latence d'une maladie rapportée à une exposition quelle qu'elle soit). Pour Nylander et al, il était en moyenne de 40 ans, mais avec des extrêmes allant de 7 à 70 ans (*Nylander, 1993*) ; pour Fontana et al, il était de 46 +/- 12,3 ans (*Fontana, 2008*).

Fontana et al. ont montré, à propos de 46 patients atteints d'adénocarcinome naso-sinusien et exposés aux poussières de bois, que l'âge moyen de début d'exposition était de 17+/- 4,5 ans (Fontana, 2008).

Les durées moyennes d'exposition aux poussières de bois rapportées dans la littérature sont longues (cf. tableau 13). S'il apparaît que l'âge moyen de découverte est assez homogène, il n'est pas forcément le reflet d'une durée d'exposition longue. Beaucoup d'auteurs retrouvent de façon non exceptionnelle des durées d'exposition très courtes de 1 à 5 années (cf. tableau 13). Dutreuil-David et Stoll ont décrit 6,35 % des patients ayant une durée d'exposition inférieure ou égale à 10 ans (Dutreuil-David, 1999). Ils étaient 11 % dans la population décrite par Fontana et al (Fontana, 2008). Pour Roux, 3,7 % des patients (Roux, 2002) et 3,8 % des patients pour Jegoux (Jegoux, 2004) avaient une durée d'exposition inférieure à 5 ans. Les médianes d'exposition apparaissent plus représentatives du temps nécessaire pour provoquer une dégénérescence par rapport à l'ensemble de la population atteinte : 11 ans pour Bimbi (Bimbi, 2004). Il est cependant rappelé que, dans la méta-analyse de 12 études cas-témoins de Demers, l'odd ratio est élevé (7,3 IC 95 % : 3,7-14,6) pour des durées d'exposition inférieures à 5 ans.

AUTEURS	MOYENNE	MINIMALE	MAXIMALE
Leroux-Robert (1974)	40	22	54
Moreau (1997)	24	2	46
George (1997)	26	1	50
Dutreuil (1999)	26	2	52
Choussy (2001)	31	4	49
Jegoux (2004)	31,5	3	50
Sy (2004)	24	1	58
Fontana (2008)	37	5	>40

Tableau 13 : Moyennes et extrêmes, en années, des durées d'exposition aux poussières de bois chez les patients porteurs d'adénocarcinomes naso-sinusiens.

Il n'est pas possible au vu des données disponibles de savoir si la latence est dépendante de la dose et de la durée d'exposition. Il apparaît surtout, qu'au-delà d'un an d'exposition, il est possible de développer cette tumeur, que le délai de latence est en général long : quelques années pour les plus courts (7 ans) jusqu'à plus de 30 ans pour les plus longs, après le premier-voire, le dernier- jour d'exposition.

Seules deux études font état du délai entre la fin de l'exposition et le diagnostic : 11 +/- 2,8 ans pour les 46 patients analysés rétrospectivement par Fontana et al (*Fontana, 2008*) et 10,6 ans pour les 139 patients analysés avec la même méthodologie par Roux et al (*Roux, 2002*).

Dans la littérature, il existe une augmentation du risque relatif en fonction de la durée d'exposition :

- pour Carton et al, le risque en fonction de la durée d'exposition montre une relation forte avec une élévation importante des odds ratio : OR=1,08 ; IC = 95 % : 1,07-1,09 par année, OR=5,3 ; IC 95 % : 2,5-11,1 pour des durées inférieures à 5 ans, OR=10,7 ; IC 95 % : 5,2-22,3 pour des durées de 10 à 19 ans et OR=36,7 ; IC 95 % : 22,0-61,3 pour des durées supérieures ou égales à 30 ans (*Carton, 2002*). Il précise par ailleurs que, même pour des durées d'exposition courtes (< à 5 ans), le risque est élevé.
- dans la méta-analyse de 12 études cas-témoins de Demers, l'odd ratio est de 7,3 (IC 95 % : 3,7-14,6) pour des durées d'exposition inférieures à 5 ans (*Demers 1995*).

**Les études rétrospectives (niveau de preuve 4) rapportent un âge moyen au diagnostic d'adénocarcinome naso-sinusien autour de 60 ans. Seulement 10 % de la population atteinte a moins de 50 ans. La latence (période entre le début de l'exposition et le diagnostic de la tumeur) moyenne est de 40 ans. Il n'est pas possible à l'heure actuelle de savoir si sa longueur est dépendante de la dose et de la durée d'exposition. Il apparaît surtout, qu'au-delà d'un an d'exposition, il est possible de développer cette tumeur avec le même délai de latence que pour une exposition plus longue. Plus de 90 % des patients atteints d'un adénocarcinome naso-sinusien ont eu une durée d'exposition aux poussières de bois supérieure ou égale à 5 ans.**

### ***Données sur le comportement tumoral***

En comparaison des autres tumeurs naso-sinusiennes et notamment du carcinome épidermoïde du sinus maxillaire, les cliniciens considèrent que l'adénocarcinome naso-sinusien est une tumeur d'évolution plus lente (*Avis d'experts, communauté ORL*).

De façon générale, pour les adénocarcinomes, il est admis que le temps de doublement tumoral est de 160 jours (*Friberg, 1997*).

Valente et al, lors d'une étude histologique rétrospective à partir de 34 cas d'adénocarcinome naso-sinusien, indiquent que seuls 7 d'entre eux (19,4 %) avaient un immunomarquage Ki-67 sur plus de 50 % des cellules tumorales. Dans cette même étude, les auteurs montrent qu'il n'y avait pas de corrélation entre l'immunomarquage et la survie sans récurrence à 5 ans : les groupes ayant un immunomarquage inférieur à 25 % et supérieur à 50 % avaient un taux de survie inférieur aux autres (*Valente, 2006*).

Dans une revue de la littérature sur les mécanismes et les différentes étapes de la carcinogenèse de l'adénocarcinome naso-sinusien chez les travailleurs du bois, De Gabory indique que l'instabilité chromosomique apparaît être pour la muqueuse respiratoire une des étapes majeures de processus de dégénérescence. Certains acteurs biomoléculaires et génétiques sont communs avec l'adénocarcinome colique, mais ils ne sont pas mis en jeu avec la même importance et les mêmes scénarii, laissant apparaître des mécanismes bien distincts. Il y a pour l'adénocarcinome naso-sinusien des événements spécifiques dus aux facteurs anatomocliniques locaux et aux agents carcinogènes (*De Gabory, 2009*).

**Les données sur le développement des adénocarcinomes naso-sinusiens dus aux poussières de bois sont peu nombreuses. L'évolutivité de cette tumeur semble moindre que celle des carcinomes épidermoïdes (avis d'experts). Seule une analogie avec l'histoire naturelle des adénocarcinomes d'autres localisations permet d'orienter la périodicité d'un dépistage.**

## 1. Symptomatologie inaugurale

Le groupe d'étude des tumeurs de la tête et du cou (GETTEC) a montré au cours d'une étude rétrospective multicentrique de 418 patients (*Choussy, 2008*) que la symptomatologie de découverte était :

- obstruction nasale 79 %,
- épistaxis 51 %,
- tumeur visible par la narine 29 %,
- rhinorrhée 27 %,
- douleur sinusienne 20 %,
- exophtalmie 11 %,
- diplopie 9 %,
- ganglion cervical 1 %,
- perte de poids 0,5 %.

Dans cette même étude, 38,6 % des patients avaient des symptômes depuis plus de 6 mois, 23 % depuis 3 à 6 mois, 12 % depuis moins de 3 mois et pour 26,6 % des patients les données n'étaient pas disponibles (*Choussy, 2008*).

De Gabory et al. ont montré au cours d'une étude rétrospective de 76 patients que cette symptomatologie de découverte était unilatérale dans 98 % des cas (*De Gabory, 2004*). Choussy et al, à partir de 418 patients, indiquaient qu'il en était de même pour la majorité des patients (*Choussy, 2008*).

Pour Svane-Kudsen et al, une obstruction nasale associée à des épistaxis était suffisamment spécifique et précoce pour évoquer le diagnostic (*Svane-Kudsen, 1998*).

Laraqui Hossini et al, à l'aide d'une série rétrospective, ont comparé 242 sujets exposés aux poussières de bois versus 121 personnes non exposées, en tenant compte de l'atopie et de la consommation de tabac. L'incidence de la rhinite était significativement plus fréquente ( $p < 10^{-3}$ ) chez les sujets exposés non fumeurs (52,2 %) que chez les sujets non exposés non fumeurs (6,7 %) (*Laraqui Hossini, 2001*).

Marcucilli et al. ont montré, dans une étude cas-témoins de 264 salariés de la menuiserie industrielle et 261 sujets contrôles non exposés, que les travailleurs du bois avaient plus

souvent des irritations nasales, un écoulement et/ou une obstruction : odds ratios respectivement de 2,57, 2,93 et 2,06 (Marcucilli, 1998).

Les adénopathies inaugurales sont exceptionnelles : 1 patient sur 42 pour Vergnolle et al (Vergnolles, 2004), 1 sur 76 pour Sy et al (Sy, 2004), 3 sur 418 pour le GETTEC (Choussy, 2008).

L'ensemble des séries rétrospectives du tableau 14 retrouve une forte proportion de lésions T3 et T4 (cf. tableau 16 pour le descriptif des stades) au moment du diagnostic.

AUTEURS	N	% T3+T4
Alvarez (1995)	34	60
Roux (1997)	85	89
Tiwari (1999)	29	82
Knegt (2001)	62	79
Claus (2002)	47	72
Jegoux (2004)	80	72.5
Percodani (2005)	46	67.5
GETTEC (2008)	416	64.6
Bogaerts (2008)	44	38.6
De Gabory, (2010)	95	75.7

Tableau 14 : Proportion de lésions T3 et T4 au moment du diagnostic (%)

L'ensemble des auteurs du tableau 13 est unanime pour dire que les signes ophtalmologiques (exophtalmie, œdème palpébral, diplopie, baisse de l'acuité visuelle), méningés et neurologiques sont de survenue tardive dans l'histoire de la maladie et correspondent le plus souvent à une lésion extensive étendue au-delà de l'organe naso-sinusien, au pronostic le plus souvent péjoratif.

**Les manifestations cliniques initiales de l'adénocarcinome naso-sinusien sont, par ordre décroissant d'incidence, rhinologiques, ophtalmologiques, neurologiques ou méningées et exceptionnellement métastatiques. Les signes de découverte les plus fréquents sont l'obstruction nasale, la rhinorrhée purulente unilatérale et des épistaxis répétées homolatérales. Le caractère aspécifique, banal, tardif, de ces symptômes, qui ne diffèrent pas des symptômes d'irritation bénigne parfois présents depuis longtemps, contribue à ce que, bien qu'ils altèrent la qualité de vie, ils ne soient pas perçus comme un signe d'alerte, ce qui retarde la première consultation, donc le diagnostic, et explique la faible proportion de tumeurs de petite taille au moment du diagnostic. (Niveau de preuve 3)**

## 2. Examen clinique rhinologique

L'aspect macroscopique de la lésion a peu d'intérêt en pratique courante car il est non spécifique. Il n'a donc pas été retrouvé de description macroscopique particulière dans les études disponibles de la littérature. L'examen clinique est souvent évocateur d'un processus expansif devant la mise en évidence d'une formation tumorale unilatérale, bourgeonnante, hétérogène, parfois croûteuse, saignant facilement au contact. Parfois la tumeur est masquée par un ou plusieurs polypes sentinelles ne devant pas faire ignorer le diagnostic. La nasofibroskopie est l'examen réalisé d'emblée, lors de la première consultation, permettant de visualiser une grande partie, voire l'ensemble de la muqueuse des fosses nasales, notamment du cornet et du méat moyen, et de ne pas passer à côté des tumeurs de petite taille ou postérieures (*avis d'experts, communauté ORL*).

## 3. Evolution clinique et pronostic

Les facteurs pronostiques retrouvés dans la littérature sont issus d'études rétrospectives correspondant à l'analyse des prises en charge thérapeutiques de séries historiques.

Tous les auteurs s'accordent pour dire que le pronostic est principalement lié aux récurrences locales plutôt qu'au risque de métastases à distance (*Moreau, 1997, George, 1997, Roux, 1997, Stoll, 2001, De Gabory, 2004, Jegoux, 2004, Sy, 2004, De Gabory, 2010*). Ces récurrences locales siègent le plus souvent au pourtour des berges de la zone d'exérèse : base du crâne, sinus sphénoïdal, péri-orbite (cf. tableau 15).

Auteurs	Sinus max	Sinus sphénoïde	C.N.F.	Sinus frontal	F.I.T.	Orbite	Méninges	Cerveau	Ganglion
Lund 1988								+	
Van Tuyl 1991							+		
Shah 1992							+	+	
Kraus 1992							+	+	
Nunez 1993								+	
Brasnu 1996		+							
Roux 1997		+				-			
Bridger 2000					-	-			
Stoll 2001		+	+			-	+	+	
Claus 2002								+	
Liétin 2006		+				-			
Gettec 2008	-	+				+	+	+	+
De Gabory 2010	-	-		+	+	+	+	+	
<b>Totaux</b>	-	+	+	+	?	?	+++	+++	+

Tableau 15 : Localisation des récidives des adénocarcinomes naso-sinusiens.

L'extension sphénoïdale est, pour Brasnu et Stoll, un facteur important de récurrence locale (*Brasnu, 1996, Stoll, 2001*). Six études ont démontré que l'invasion de la dure-mère est aussi un risque important de récurrence locale et donc de mauvais pronostic (*Stoll, 2001, Kraus, 1992, Lund, 1988, McCuthcheon, 1996, Shah, 1992, Von Tuyl, 1991*). Kraus, Shah et Roux retrouvent comme facteur majeur de mauvais pronostic l'extension cérébrale avec une survie actuarielle de 19 % à 3 ans et de 0 % à 4 ans pour les T4b. Les décès dus à la maladie, en cas d'évolution locale, surviennent dans un délai moyen de 29 mois (*Jegoux, 2004*).

Les localisations de métastases à distance étaient par ordre décroissant : cérébro-méningées, osseuses, pulmonaires, ganglionnaires et hépatiques (*De Gabory, 2004, Jegoux, 2004, Sy, 2004*). La survie moyenne est alors de 5 mois après leur diagnostic (*Sy, 2004*).

Lors d'une prise en charge palliative, les patients (T4b) sont décédés dans un délai maximal de 2 ans (*De Gabory, 2004*).



**La plupart des adénocarcinomes naso-sinusiens sont diagnostiqués à un stade avancé T3 ou T4 et la plupart des décès sont en rapport avec une récurrence tumorale locale. Les facteurs de mauvais pronostic sont les extensions au sinus sphénoïde, à la dure-mère et à l'encéphale et le stade initial, notamment T4. Il est donc essentiel de prendre en charge ces lésions à des stades précoces offrant un taux de survie spécifique à 5 et 10 ans (après traitement associant chirurgie+radiothérapie) de 100 % pour les T1 et respectivement 100 % et 85,2 % pour les T2 (niveau de preuve 4).**

**Etant donné la survenue tardive des premiers signes cliniques, seul un dépistage chez des sujets asymptomatiques peut conduire à la détection de tumeurs peu évoluées (niveau de preuve 4).**

**2.2.5 Traitements des adénocarcinomes naso-sinusiens dus aux poussières de bois. Bénéfice attendu d'un diagnostic précoce (question 2.4)**

Le traitement des adénocarcinomes naso-sinusiens repose sur l'association chirurgie et radiothérapie. Ces lésions sont peu radiosensibles et l'exérèse tumorale est un point important du traitement car la plupart des décès sont en rapport avec une évolution tumorale locale (Moreau, 1997). Les patients qui ne sont pas opérés et qui ne bénéficient pas d'un traitement chirurgical associé à de la radiothérapie décèdent dans 100 % des cas (Roux, 1997) (niveau de preuve 4). Certaines équipes (Roux, 1997) préconisent une chimiothérapie néo-adjuvante (niveau de preuve 4). La plupart des auteurs préconisent une radiothérapie postopératoire sur la lésion primitive et n'irradient les aires ganglionnaires que lorsqu'il existe un envahissement ganglionnaire histologique. Certaines tumeurs de petite taille (T1/T2) ne sont pas irradiées en postopératoire (Stoll, 2001) (niveau de preuve 4).

Le tableau 16 récapitule la classification, la fréquence, le traitement et la survie à 5 ans des adénocarcinomes naso-sinusiens.

Classification des adénocarcinomes de naso-sinusien selon ROUX		Fréquence	Traitement	Survie à 5 ans
<b>T1</b> : Tumeur dans une région ethmoïdale sans lyse osseuse		2,6 %	Chirurgie seule (résection endonasale)	92 %
<b>T2</b> : Tumeur étendue à plusieurs régions ethmoïdales sans lyse osseuse		18,4 %	Chirurgie (résection endonasale) +/- Radiothérapie externe postopératoire	92 %
<b>T3</b> : Tumeur lyse une paroi osseuse ou plus, sauf la lame criblée		58 %	Chirurgie (voie transfaciale ou mixte) + Radiothérapie externe postopératoire	83 %
<b>T4</b>	<b>T4a</b> : Tumeur lyse la lame criblée, sans extension intracrânienne ni invasion de la dure-mère	10,5 %	Chirurgie (voie transfaciale ou mixte) + Radiothérapie externe postopératoire	53 %
	<b>T4b</b> : Tumeur lyse la lame criblée avec extension intracrânienne	10,5 %	Chirurgie par voie mixte si chirurgie possible (pas exentération orbitaire) + Radiothérapie externe +/- Chimiothérapie	25 % pour une survie à 2 ans 0 % à 5 ans

Tableau 16 : Classification de Roux, fréquence, traitement et survie à 5 ans des adénocarcinomes naso-sinusiens (Roux, 1997).

L'agressivité de l'acte chirurgical est fonction de la taille et du siège de la tumeur. Actuellement, l'exérèse chirurgicale est réalisée essentiellement par voies transfaciales (paralatéronasale ou degloving) (*Jegoux, 2004, Sy, 2004, Stoll, 2001*). Ces voies d'abord, parfois sans aucune cicatrice externe (degloving), posent le problème de la reconstruction des voies lacrymales qui peuvent être la source de séquelles. Récemment, certaines équipes réalisent l'exérèse de lésions classées T1/T2 par voie endonasale endoscopique. Ces techniques plus rapides, qui réduisent la morbidité, la durée d'hospitalisation et les séquelles esthétiques permettent les mêmes qualités d'exérèse macroscopique dans certaines indications bien définies, mais leurs résultats carcinologiques à long terme doivent être confirmés (*Vergez, 2008, Batra, 2006, Goffart, 2000, Lund, 2007, Batra, 2005, Dave, 2007*). Les voies d'abord transfaciales restent donc la référence dans la prise en charge chirurgicale ; parmi elles, le degloving n'entraîne que peu ou pas de modifications faciales.

Les tumeurs volumineuses qui envahissent la lame criblée et/ou l'étage antérieur de la base du crâne (T4) nécessitent un abord mixte, ORL par voie transfaciale et neurochirurgical par voie transcrânienne bicoronale. Cette voie d'abord neurochirurgicale, qui n'est envisageable que chez des patients jeunes et en bon état général, expose à des suites opératoires longues et parfois difficiles qui sont essentiellement liées à l'acte neurochirurgical. Cette prise en charge s'accompagne toujours d'une anosmie définitive invalidante. Les lésions T4a semblent pouvoir être abordées par voie basse (voie transfaciale) avec une morbidité moindre et une sécurité carcinologique équivalente (*Jegoux, 2004, Stoll, 2001*).

Les adénopathies cervicales métastatiques initiales sont rares et associées à un mauvais pronostic (*Sy, 2004*). Leur présence doit faire pratiquer un curage ganglionnaire suivi d'une irradiation externe postopératoire, curage associé au traitement de la lésion naso-sinusienne.

Les adénocarcinomes naso-sinusiens ont une moyenne de survie de 80% à 5 ans (*de Gabory, 2004*). Pour la plupart des auteurs, les stades T1 et T2 sont associés à une meilleure survie que les stades T3 ou T4. Roux (*Roux, 1997*), sur une étude de 130 patients dont la plupart sont des adénocarcinomes, rapporte 0% de survie pour les patients qui présentaient une atteinte cérébrale (T4b), alors que le taux de survie est de 73% pour les tumeurs classées T3. De Gabory (*de Gabory, 2004*) sur une série de 76 cas rapporte un taux de survie à 5 ans de 92% pour les tumeurs classées T1 ou T2, de 86% pour les T3, de 53% pour les T4a, et de 25% à 2 ans pour les T4b.

Un diagnostic précoce (stades T1/T2) permettrait :

- un traitement chirurgical moins agressif avec une morbidité plus faible ;
- l'absence de radiothérapie externe en postopératoire, donc une meilleure qualité de vie post-thérapeutique ;
- la réduction du risque de récurrence locale et l'amélioration du pronostic de la maladie (niveau de preuve 1).

### 2.2.6 Outils de dépistage des adénocarcinomes naso-sinusiens (question 3)

Les travailleurs salariés exposés aux poussières de bois bénéficient actuellement d'un suivi médical en cours d'exposition et après l'arrêt de leur activité professionnelles (suivi post professionnel). La traduction en droit français<sup>5</sup> de la réglementation européenne<sup>6</sup> prévoit en effet, pour les travailleurs salariés exposés à un risque cancérigène, une surveillance médicale renforcée (visite en médecine du travail obligatoire au moins une fois par an) pendant la période d'exposition sans en détailler le contenu précis. Pour ce qui est de la surveillance post-professionnelle<sup>7</sup>, il est prévu un suivi médical réalisé par le médecin du choix du salarié retraité et, dans le cas d'une exposition antérieure aux poussières de bois, un examen médical par un médecin spécialiste ORL tous les deux ans, des radiographies pulmonaires et des sinus de la face, complétés si nécessaire de quelques coupes de scanner des sinus (prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale sur un fonds spécial). Ce protocole de dépistage était fondé sur un avis d'experts, mais aucune évaluation de ces examens n'avait été effectuée avant la publication de ces textes en 1995.

Or, la problématique du diagnostic précoce et du dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusien est de mettre en évidence une tumeur de petite taille dont le lieu de naissance est la fente olfactive et le récessus ethmoïdo-sphénoïdal (*avis d'experts de la communauté ORL*). A ce stade, les destructions osseuses intra-ethmoïdales sont alors faibles ou absentes. En périphérie tumorale, les réactions inflammatoires et immunitaires locales doivent être différenciées de la tumeur. Ce n'est donc pas une lyse osseuse que l'on cherche, mais plutôt la présence d'un processus tissulaire pathologique dans les cavités naso-sinusiennes, entouré et masqué par les différentes réactions inflammatoires locales.

Il est à noter qu'aucune recommandation issue d'une méthodologie rigoureuse n'est disponible sur ce thème. Seule une recommandation allemande (*DGUV, 2007*) de type « guideline » a été retrouvée (cf. chapitre 2.2.6 nasofibroscopie p.81).

---

<sup>5</sup> Décret du 1<sup>er</sup> février 2001 fixant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR).

<sup>6</sup> Directive 99/394/CEE du 29 avril 1999 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes au travail

<sup>7</sup> Arrêté du 28 février 1995 pris en application de l'article D.461-2 du Code de la Sécurité Sociale fixant le modèle type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen dans le cadre du suivi post-professionnel des salariés ayant été exposés à des agents ou procédés cancérigènes.

### *Interrogatoire : signes fonctionnels d'appel*

Cf. chapitre 2.2.4, évolution clinique des adénocarcinomes naso-sinusiens p.63.

**Les signes fonctionnels sont non spécifiques, très variés, banals, tardifs et ne peuvent pas servir au diagnostic précoce de l'adénocarcinome naso-sinusien (niveau de preuve 3).  
Cependant 2 signes d'alerte peuvent être utiles pour une démarche diagnostique :**  
1- l'atteinte unilatérale (obstruction nasale et épistaxis +++),  
2- la persistance d'une obstruction nasale inexistante auparavant ou l'aggravation de symptômes naso-sinusiens déjà connus.

### *Examen clinique*

La rhinoscopie antérieure au miroir de Clark avec un spéculum nasal ne permet de voir que le tiers antérieur de la fosse nasale. Parfois, elle ne montre qu'un polype d'allure banale ou même un aspect normal. Elle est abandonnée dans le cadre de la recherche d'un syndrome obstructif unilatéral au profit de la nasofibroskopie (cf. chapitre sur la nasofibroskopie), examen facilement disponible. La rhinoscopie postérieure est obsolète (*Avis d'experts, communauté ORL*).

### *Examens complémentaires*

#### 1. La radiographie standard des sinus

Mc Alister et al, dans une population pédiatrique suivie pour sinusite chronique, a comparé les résultats fournis par les clichés standards et les coupes scannographiques des sinus de la face ; il a observé des discordances de 31 %, 29 %, 22,8 % et 15,6 % selon qu'il s'agit respectivement du sinus sphénoïdal, de l'ethmoïde, du sinus maxillaire ou du sinus frontal. Dans cette étude, 34 % des sinus interprétés comme pathologiques sur les clichés standards correspondaient à des sinus normaux au scanner. Inversement, 46 % des sinus interprétés comme normaux sur les clichés standards étaient considérés comme pathologiques au scanner, les cellules ethmoïdales représentant la majorité des faux négatifs à l'examen standard (*Mc Alister, 1989*).

Chez l'adulte, Laranne et al. ont comparé les radiographies standards de 75 patients atteints de sinusite chronique maxillaire avec les données opératoires et ont montré qu'il n'existait aucune corrélation que dans la moitié des cas (*Laranne, 1992*).

En octobre 2008, la Haute autorité de santé (HAS) a évalué et mis à jour les indications et les non-indications des radiographies standards du massif facial (comprenant les radiographies des sinus et de la face) en précisant les autres techniques éventuellement recommandées. De façon générale, leur place dans la stratégie diagnostique a beaucoup diminué avec l'évolution des autres techniques d'imagerie (HAS, 2008).

Ferrié a montré que les radiographies standards des sinus ne permettaient pas une évaluation correcte de l'ethmoïde, appréciaient mal et sous-estimaient l'étendue des lésions muqueuses et les modifications des parois osseuses (Ferrié, 2008).

**La radiographie standard des sinus n'a aucun intérêt dans le cadre du dépistage, du diagnostic et du bilan d'extension d'une tumeur naso-sinusienne (niveau de preuve 2).**

## 2. L'examen tomodensitométrique des sinus

L'étude de Leroyer proposait un dépistage par un scanner spiralé faible dose (120 kV et 150 mAs) sans injection de produit de contraste iodé chez des salariés ayant été exposés aux poussières de bois pendant au moins 4 ans cumulés (moyenne à 15 ans) et dont la date de la première exposition remontait à plus de 20 ans. Cette étude devait concerner 300 sujets. Sur les 300 convocations, seuls 254 sujets ont bénéficié d'un scanner (32 ont refusé d'emblée et 14 ne se sont pas présentés dans le service de radiologie malgré une proposition d'un deuxième rendez-vous). Un scanner pour lequel les conditions d'exposition du salarié n'étaient pas respectées a été exclu (salarié d'origine étrangère, difficile à comprendre). Sur les 253 scanners réalisés et analysés pour les statistiques, 130 (51 %) se sont révélés pathologiques (88 % de sinusite chronique, 5 % de pathologie dentaire, 3 % de polypose, 4 % autre). Dix-neuf patients ont nécessité un examen complémentaire après la réalisation du scanner de dépistage : deux scanners avec injection, seize IRM. Un sujet a refusé l'IRM. Deux patients ont été opérés et les analyses anatomopathologiques sont restées négatives. Aucun cancer ORL n'a donc été détecté. Le scanner a été bien accepté puisque 98 % des salariés seraient prêts à refaire cet examen 2 ans plus tard s'il leur était proposé (Leroyer, 2004).

Duvoisin et al. ont observé, lors d'une étude prospective sur 156 patients asymptomatiques ayant passé un scanner cérébral, 10,9 % d'images anormales dans les sinus (*Duvoisin, 1989*). Pour Havas et al, l'incidence des images scannographiques anormales endosinusiennes dans une population de 666 patients asymptomatiques était de 42,5 %, et augmentait à 54,4 % en période d'allergies saisonnières (*Havas, 1997*). Pour Lloyd GA, elle est de 39 % à partir d'une série rétrospective de patients asymptomatiques ayant eu un scanner orbitaire (*Lloyd, 1990*). Pour ces trois équipes, le sinus ethmoïdal apparaissait le plus souvent atteint.

Som et al, de manière rétrospective à partir de l'analyse de 400 scanners de patients atteints de pathologies naso-sinusiennes (186 maladies inflammatoires et 214 tumeurs), ont montré que :

- la densité des sécrétions récentes dans un ethmoïde inflammatoire et celle d'une mucocèle étaient en moyenne de 10 à 18 Unités Hounsfield (UH),
- en l'absence de destruction osseuse, il était impossible d'éliminer la présence d'une tumeur,
- en l'absence de réaction osseuse sclérotique, il était impossible de différencier une infection fongique agressive ou une granulomatose d'une tumeur (*Som, 1986*).

Kondo et al, à propos de 49 tumeurs malignes naso-sinusiennes T3 et T4 dont le bilan d'extension a été réalisé par scanner (injecté ou non) et corrélé aux données anatomopathologiques, ont retrouvé qu'en l'absence de destruction osseuse il était impossible de faire la différence entre la tumeur et les phénomènes inflammatoires environnants, particulièrement dans l'ethmoïde et le sphénoïde (*Kondo, 1982*).

Lamoral et al, à partir de 26 d'adénocarcinomes naso-sinusiens, ont montré de manière rétrospective qu'il y avait une surestimation du volume de la tumeur et de son extension au scanner en raison des difficultés à faire la distinction avec les tissus environnants (*Lamoral, 1990*). Rasch et al. ont montré, au cours d'un essai comparatif à partir de 6 patients atteints de cancers ORL et de 4 observateurs différents, que le volume tumoral était 1,3 fois plus volumineux au scanner qu'à l'IRM et que les variations d'interprétation inter observateurs étaient moins importantes à l'IRM qu'au scanner (*Rasch, 1997*).

Held et al. ont montré de manière rétrospective, à partir de scanners et d'IRM de 292 patients porteurs de tumeurs nasopharyngées et naso-sinusiennes, que la sensibilité de détection tumorale



du scanner était de 84,7 % dans le sinus maxillaire, bien moindre dans le sphénoïde et encore plus faible dans l'ethmoïde et que sa capacité à pouvoir différencier la tumeur de son environnement inflammatoire était de 78,6 % contre 91,6 % pour l'IRM (*Held, 1994*).

Dufour et al, en analysant 28 cas d'adénocarcinomes naso-sinusiens, ont montré de manière rétrospective que la corrélation entre les images d'un bilan comprenant TDM et IRM et l'histologie postopératoire était de 82,1 % (*Dufour, 2005*).

Som et al, en analysant rétrospectivement 272 scanners postopératoires de patients traités chirurgicalement pour une pathologie inflammatoire ou tumorale naso-sinusienne, ont indiqué, sans donner de chiffre, qu'il était difficile pour un radiologue de ne pas faire d'erreur dans l'interprétation des images cicatricielles au sein des tissus mous bordant la cavité opératoire (*Som, 1986*).

Petit et al, avec la même méthodologie à propos de 10 patients ayant récidivé après chirurgie d'exérèse d'un papillome inversé, ont montré que la sensibilité de détection du scanner pour mettre en évidence la récurrence était de 60 % contre 100 % pour l'IRM (*Petit, 2000*).

A partir d'une étude rétrospective de 136 patients, Cagici et al, en cherchant à quantifier la sensibilité et la spécificité du scanner 3 coupes par rapport au scanner complet des sinus de la face pour le diagnostic de sinusite chronique, ont montré que les trois incidences délivraient une dose de 32,1 mGy/coupe à 130kV et 189 mAs, soit 96,3 mGy pour les trois coupes et 10,7 mGy/coupe aux mêmes paramètres soit 428 mGy pour un scanner complet (*Cagici, 2005*).

Sohaib et al. ont montré, de manière prospective sur 40 patients, les effets de la réduction de mAs sur la qualité de l'image au scanner et sur les doses d'irradiation administrées. Quatre groupes ont été réalisés ayant respectivement un scanner à 200, 150, 100 et 50 mAs ne changeant pas la qualité de l'image et entraînant une irradiation moyenne du cristallin de 13,5- 7,6- 6,2 et 3,1 mGy. Il s'agissait de scanners non injectés comportant des coupes coronales de 3 mm d'épaisseur, incrémentées tous les 5 mm, de patients porteurs de problèmes inflammatoires sinusiens avant chirurgie endoscopique (*Sohaib, 2001*).

Hagtvedt et al. ont comparé, de manière prospective, l'intérêt diagnostique et l'irradiation du scanner sinusien non injecté standard avec le scanner faible dose sur 47 patients atteints de sinusite aiguë. Le scanner standard comportait des coupes de 3 mm d'épaisseur, incrémentées de 3 mm, en regard du méat moyen et de 5 mm d'intervalle au-delà, alors que le scanner faible dose

comportait 10 coupes incrémentées de 5 à 15 mm d'intervalle. Les doses d'irradiation du cristallin étaient respectivement de 0,6 mSv et 0,02 mSv (*Hagtvedt, 2003*) [dose seuil d'apparition des opacités du cristallin 0,5 – 2 Sv (*ICPR, 1990*)].

Hojreh et al., de manière comparative sur 145 patients, ont corrélié les paramètres subjectifs et objectifs de la qualité de l'image scannographique à la quantité d'irradiation : 9 protocoles de scanner ont été utilisés. Les protocoles « basse dose » produisaient un bruit autour du pixel de 70 à 90 Unité Hounsfield (UH) et n'étaient indiqués que chez l'enfant, la sinusite chronique et la déviation septale pour des doses de 3,2 à 6,1 mGy/coupe. Le protocole standard recommandé par la communauté européenne (*EUR 16262 EN*) pour le bilan de pré chirurgie endoscopique endonasale produisait un bruit autour du pixel de 50 à 70 UH pour 10,6 mGy/coupe. L'augmentation de la dose délivrée permettait d'augmenter la résolution de l'image avec un bruit autour du pixel inférieur à 50 UH pour des doses délivrées de 30,6 mGy/coupe (*Hojreh, 2005*).

### 3. L'imagerie par résonance magnétique des sinus (IRM)

Quelle pourrait être l'utilité de l'IRM dans la mise en évidence précoce d'un processus expansif tissulaire endonasal et/ou endosinusal ?

Zinreich et al. et Kennedy et al. ont montré, à partir de volontaires sains, les capacités de l'IRM à mettre en évidence les variations physiologiques du volume de la muqueuse des cornets inférieurs, des fosses nasales et de l'ethmoïde (*Zinreich, 1988, Kennedy, 1988*).

A partir d'une série rétrospective de 1 120 patients asymptomatiques ayant eu une IRM cérébrale, Conner et al. ont montré qu'il existait des signaux anormaux muqueux sans corrélations anatomocliniques chez 13 % d'entre eux avec une acmé allant jusqu'à 16 % des cas en période pollinique (*Conner, 1989*). Cooke et al. retrouvaient, à partir de 483 patients asymptomatiques ayant eu une IRM cérébrale, une incidence de 37,5 % avec une participation maxillaire et ethmoïdale prédominante (*Cooke, 1991*). Iwabuchi et al, de manière prospective, ont analysé 325 IRM de patients ayant une maladie neurochirurgicale dont 257 n'avaient aucune pathologie naso-sinusienne. L'incidence des images muqueuses pathologiques était de 47,1 % dans la population totale et de 41,6 % dans la population asymptomatique. Là aussi, la prédominance des sites maxillaires et ethmoïdaux était marquée. Les patients de plus de 50

ans avaient une incidence d'incidentalomes supérieure à celle de la population de moins de 50 ans (49,8 vs 39,5 %) (*Iwabuchi, 1997*).

Som et al, à partir d'une étude de cohorte de 41 patients, ont pu montrer la corrélation existant entre la teneur en protéine des sécrétions nasales et les signaux enregistrés en T1 et T2, expliquant ainsi les variations de signaux observées dans les rétentions sinusiennes et les mucocèles en fonction de leur ancienneté et de leur viscosité ; ils ont ainsi permis de différencier ces sécrétions du muscle et de l'os (signaux de références) (*Som, 1989*).

Lloyd et al. ont montré, de manière rétrospective à partir de 246 patients atteints de tumeurs naso-sinusiennes prouvées histologiquement, qu'il n'y avait pas de signal spécifique à l'IRM des masses tumorales en fonction de leur histologie et que l'association scanner et IRM permettaient de déterminer avec précision l'extension tumorale dans 98 % des cas (*Lloyd, 2000*).

Chong et al, à partir d'une étude rétrospective de 114 patients atteints de carcinome nasopharyngé, ont montré qu'il existait une réaction inflammatoire maxillaire, sphénoïdale et ethmoïdale périphérique à la tumeur chez respectivement 26, 15 et 12 patients. En comparant les densités au scanner et les signaux en IRM, ils notent que le contenu du sinus maxillaire n'était analysable au scanner que dans 17 % des cas contre 100 % des cas avec l'IRM injectée. Ce contenu n'était jamais identifiable au scanner dans le sphénoïde et l'ethmoïde mais toujours avec l'IRM (*Chong, 1998*).

Lanzieri et al, à partir d'une étude de cohorte de 41 patients, ont pu montrer que les corrélations anatomocliniques existant entre le scanner non injecté, l'IRM injectée, les données endoscopiques per-opératoires et l'anatomopathologie démontraient une nette supériorité de l'IRM injectée pour faire le diagnostic d'une mucocèle, d'une tumeur naso-sinusienne ou des deux ensemble, avec une sensibilité et une spécificité respectivement dans chaque cas de :

- diagnostic de mucocèle : Se 93 % Sp 95 %
- diagnostic de tumeur naso-sinusienne : Se 95 % Sp 93 %
- diagnostic des deux associées : Se 83 % Sp 86 % (*Lanzieri, 1991*).

Som et al. ont comparé 3 groupes de manière prospective : 1 groupe de 53 patients atteints de tumeurs naso-sinusiennes, un de 60 patients atteints de maladies inflammatoires naso-sinusiennes et un de 47 patients ayant une tumeur de même histologie que le premier groupe, mais située à un autre endroit de la sphère ORL. Tous les patients ont eu un scanner et une IRM et 2 observateurs (radiologue et chirurgien) ont confronté leurs opinions avant et après chirurgie sur l'analyse du signal et des berges de la lésion. Dans 92,5 % l'IRM est équivalente (43,4 %) ou supérieure (49,1 %) pour déterminer avec exactitude les limites de la tumeur. Pour 4 patients sur 53, le scanner était supérieur dans cet objectif car il existait des érosions osseuses non vues à l'IRM dans 2 cas et des tumeurs ostéogéniques dans les 2 autres. Dans le groupe des maladies inflammatoires, les signaux enregistrés sont jugés aussi spécifiques en IRM qu'au scanner chez 48 patients et supérieurs chez les 12 restants. Dans le groupe des tumeurs naso-sinusiennes et dans le groupe des autres localisations ORL, toutes les lésions ont un signal intermédiaire en T2 sauf celle d'origine salivaire. Dans le groupe des maladies inflammatoires, les lésions muqueuses ont un hypersignal identique à celui des lésions inflammatoires rencontrées autour des lésions dans le groupe des tumeurs naso-sinusiennes (Som, 1988).

Les mêmes auteurs, dans une autre étude rétrospective portant sur 14 patients présentant un processus expansif naso-sinusien avec extension intracrânienne, ont montré que les différences de signal permettaient dans tous les cas de différencier les lésions inflammatoires, bénignes et malignes et de circonscrire les berges des lésions notamment en intracrânien (Som, 1989).

Les IRM injectées de 75 patients atteints de maladies naso-sinusiennes bénignes et malignes ont montré de manière prospective une corrélation anatomoclinique avec l'histologie de 96 %. L'ensemble des signaux enregistrés en T1, T2 et T1 injecté permettait dans tous les cas de différencier les berges tumorales de leur environnement (Lloyd, 1989).

Lund et al. ont comparé, à l'aide d'une série de 26 patients atteints d'une tumeur naso-sinusienne, les données pré thérapeutiques de l'IRM, injectée ou non, avec les résultats histologiques de l'intervention. Ils ont montré qu'il existait une forte corrélation anatomoclinique de 94 % lorsque l'IRM n'était pas injectée et de 98 % avec injection (Lund, 1989). Les limites de la tumeur visualisable à partir du scanner ne sont corrélées que dans

78 % des cas avec les renseignements cliniques obtenus en per-opératoire et les limites anatomopathologiques.

### **Position des spécialités concernant l'imagerie des tumeurs naso-sinusiennes**

Actuellement en France, même en l'absence d'étude randomisée en double aveugle (impossible dans ce cas de figure), les médecins ORL et les radiologues sont unanimes sur le fait que la TDM et d l'IRM sont complémentaires dans le bilan d'extension pré-thérapeutique avant chirurgie des tumeurs des fosses nasales et des sinus (*Rapport de la SFORL, 1994, Ferrié, 2008, Avis d'experts*). C'est aussi le cas au niveau international (*Sievers, 2000 Allemagne, Maroldi, 2008 Italie, Lund, 1989 Angleterre, Som, 1986 USA*).

Il est important de noter que, au scanner comme à l'IRM, les principales tumeurs bénignes et malignes du nez et des sinus n'ont pas de densité ou de signal spécifiques de leur histologie (*Maroldi, 1997, Llyod, 2000, Sievers, 2000*). En séquences IRM T1 non injectées, toutes les lésions retrouvées dans les cavités naso-sinusiennes, quelle que soit leur histologie bénigne ou maligne, ont un signal intermédiaire identique à celui de leur environnement muqueux (*Som, 1988, Sievers, 2000*). En revanche, 95 % de ces lésions ont un signal intermédiaire en T2 alors que la muqueuse et toutes les structures riches en eau sont en hypersignal (*Som, 1988, Maroldi, 1997, Sievers, 2000*). Seuls les 5 % restants présentent un signal IRM plus spécifique de leur histologie en hypersignal en T2 ; ce sont presque exclusivement des lésions des glandes salivaires accessoires et des neurinomes (*Som, 1988*).

Les lésions inflammatoires (œdème interstitiel, sécrétions séreuses ou muqueuses) ont un hypersignal en T2 (*Som 1988, Sievers, 2000*). Ce signal est donc présent dans les cavités naso-sinusiennes en cas d'inflammation muqueuse, de rétention liquidienne et de polypes (*Som, 1988, Sievers, 2000*) En conséquence, les tissus inflammatoires et la plupart des lésions tumorales du nez et des sinus ont un signal différent en T2 (*Som, 1988, Maroldi, 1997, Sievers, 2000, Lund, 1989, Lloyd, 2000, Lanzieri, 1991*). Cette distinction est valable aussi pour la muqueuse normale (*Lund, 1989*). Ces différences sont capitales et fournissent des informations importantes pour renseigner le praticien sur les limites de la lésion. L'injection de gadolinium va permettre d'affiner cette distinction : la tumeur prend alors un signal intermédiaire par comparaison avec, d'une part, la muqueuse et les cornets qui sont en

hypersignal, d'autre part, les polypes et les rétentions qui sont en hyposignal, signal non rehaussé par l'injection de gadolinium (Sievers, 2000).

Le scanner est considéré comme étant dans tous les cas le meilleur outil pour faire le bilan des destructions osseuses (Sievers, 2000).

**La tomодensitométrie, même injectée, n'est pas assez spécifique : elle entraînerait l'apparition de trop de faux positifs (10,9 à 54 % d'incidentalomes) avec les conséquences qui en découlent. En effet sa sensibilité de détection tumorale et sa capacité à différencier un processus tissulaire d'un phénomène inflammatoire ou rétentionnel varient de 17 à 84,7 % en fonction de la localisation ou des circonstances (tumeur primitive ou récidive).**

**Les scanners « basse-dose » ne sont pas applicables au diagnostic ou au dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusien car les coupes sont trop espacées et trop épaisses. La réduction de dose est à l'origine d'une baisse de la résolution en densité et donc de la qualité de l'image finale obtenue (image « bruitée»), pénalisante en particulier pour l'analyse des processus tumoraux (tissus mous) et du contenu intra sinusien.**

**En coupes millimétriques jointives sur l'ensemble de l'ethmoïde, de la fente olfactive et du récessus ethmoïdo-sphénoïdal, la dose d'irradiation serait d'environ 3 à 13 mGy/coupe.**

**(Niveau de preuve 2)**

**La capacité de l'IRM à détecter les incidentalomes est la même que celle du scanner, mais elle a la possibilité, par le jeu des signaux T1/T2 et de l'injection de gadolinium, d'identifier le contenu sinusien dans tous les sinus. Elle est capable de différencier ce qui est un polype inflammatoire, une rétention, un œdème muqueux ou une tumeur avec une sensibilité de détection et de différenciation de 92 à 98 % selon les études et une spécificité de 93 % (niveau de preuve 2). Elle est non irradiante.**

**L'IRM injectée apparaît être un examen plus adapté que le scanner pour le diagnostic précoce et le dépistage d'une tumeur naso-sinusienne (tumeur de petite taille) du fait d'une sensibilité et d'une spécificité plus grandes ainsi que de son caractère non irradiant. Cependant, cet examen n'a jamais été évalué dans ce cadre (avis d'experts).**

#### 4. La nasofibroscopie

La nasofibroscopie est l'examen de référence actuel pour visualiser en direct les voies aéro-digestives supérieures, détrônant le spéculum et l'examen au miroir de Clarck qui ne permettent qu'une vision très partielle des fosses nasales. C'est un examen simple et rapide (moins de 5 minutes), en règle atraumatique et indolore en l'absence d'anomalie anatomique majeure (déviation septale) rare (1 % de la population : cf. enquêtes de pratique).

La nasofibroscopie doit être réalisée par des opérateurs la pratiquant régulièrement afin de maintenir un niveau d'expertise élevé, niveau qui s'acquiert rapidement (*Ransom, 1989*). Elle est accessible en consultation ORL spécialisée sur tout le territoire à un prix de l'ordre de 30 à 50 euros.

Dans un objectif de dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusien permettant un diagnostic à un stade infra clinique de la maladie, la nasofibroscopie présente des avantages importants car elle permet de visualiser directement le cornet et le méat moyen, la fente olfactive, et les espaces postérieurs de la cavité nasale, zones susceptibles de présenter une dégénérescence (avis d'experts, communauté ORL).

Ceci doit être rapproché de l'histoire naturelle de cette tumeur qui indique :

- une très faible probabilité de formes endosinusiennes strictes (avis d'experts, communauté ORL),
- le caractère bourgeonnant et exophytique de la lésion (avis d'experts, communauté ORL).
- l'absence de barrière anatomique à son développement côté endonasal (cf. annexe 1),
- la propension de la tumeur à occuper les espaces aériens libres endonasaux (avis d'experts, communauté ORL).

Une revue de la littérature récente prône un dépistage ciblé de l'adénocarcinome naso-sinusien chez les travailleurs du bois et suggère la nasofibroscopie comme examen de dépistage le plus approprié (*De Gabory, 2008*).

L'utilisation de la nasofibroscopie dans le dépistage des adénocarcinomes naso-sinusiens dus aux poussières de bois fait l'objet d'une recommandation allemande (*DGUV, 2007*).

Ce texte, élaboré par le système allemand de protection sociale [Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV)], est basé sur un avis d'experts.

Il propose le protocole suivant :

- population cible : travailleurs du bois exposés ou ayant été exposés aux poussières de bois durs,
- intervalle entre les examens :
  - jusqu'à 45 ans : tous les 5ans ;
  - après 45 ans : tous les 18 mois (avec un début d'exposition de plus de 15 ans) ;
  - lors du changement de profession ou lors du départ à la retraite du travailleur ;
  - lors d'une maladie grave ou prolongée, à la demande du médecin, à la demande de l'employeur s'il suspecte une association entre la maladie et l'exposition professionnelle.
- contenu de l'examen médical :
  - antécédents médicaux, *curriculum laboris*, symptômes (obstruction nasale et son aggravation, épistaxis, atteintes nasales et des sinus antérieurs) ;
  - examen médical particulier (par le médecin du travail) : inspection des fosses nasales par un spéculum pour les travailleurs âgés de 45 ans ou plus, une **nasofibroscopie** avec des photographies en cas d'anomalies ;
  - examen supplémentaire : en cas de suspicion de tumeur, un examen par un ORL est nécessaire (réalisation d'une autre nasofibroscopie avec des biopsies pour analyse histologique) ;
- évaluation médicale du risque au poste de travail et conseils :
  - une étude de poste doit être réalisée afin de déterminer les situations de travail à risque, de caractériser l'exposition afin de mettre en œuvre des mesures de protection collectives et individuelles ;
  - les conseils doivent être prodigués en fonction de l'étude de poste et des résultats de l'examen médical. Une attention particulière sera portée aux règles d'hygiène générale qui doivent être respectées. Les travailleurs doivent être informés de l'effet cancérigène des poussières de bois de chêne et de hêtre. Si les résultats de l'analyse du poste de travail ainsi que ceux de la visite médicale indiquent un risque élevé d'altération de la santé, le médecin du travail doit, en respectant le secret professionnel, en informer l'employeur et le conseiller afin de réduire ce risque.

Mayr et al suggère un suivi régulier clinique (obstruction nasale + épistaxis) de ces travailleurs du bois associé à un dépistage par la nasofibroscopie longtemps avant et après la



fin de leur activité professionnelle les exposant aux bois afin de permettre un diagnostic à un stade précoce (*Mayr 2010*).

En France, une étude menée par le service interentreprises de santé au travail AGEMETRA et la CRAM Rhône-Alpes de 1998 à 1999 (non publiée), suivie d'une autre étude menée de 1999 à 2002 par l'Institut interuniversitaire de médecine du travail de Lyon, en partenariat avec l'AGEMETRA et la CRAM Rhône-Alpes (non publiée), concluaient à l'intérêt de la nasofibroscopie, réservée plutôt au diagnostic ; ces études mettaient l'accent sur l'indispensable prévention et le suivi médical. En 2003, Lechevalier proposait une nasofibroscopie de dépistage tous les 2 ans pour les salariés ayant au moins 20 ans d'exposition professionnelle aux poussières de bois (*Lechevalier, 2003*).

Dans le cadre du Plan Régional Santé Environnement (PRSE), plusieurs études régionales se sont mises en place pour dépister les adénocarcinomes naso-sinusiens chez les salariés exposés aux poussières de bois (cf. chapitre 2.3, enquêtes de pratique p.92).

Dans la littérature, seule l'étude publiée par Brignon analyse la tolérance de la nasofibroscopie de dépistage à l'aide d'un auto-questionnaire rempli par le travailleur du bois qui a subi l'examen (*Brignon, 2006*). Cette étude prospective a permis d'analyser 29 questionnaires après une nasofibroscopie de dépistage, sans anesthésie locale, précédée d'une information claire et rassurante. Elle montre une bonne tolérance : les scores médians sur une échelle de 0 à 10, étaient de 0 pour la gêne, de 0 pour la douleur, de 0 pour la sensation d'asphyxie, de 0 pour les nausées, de 0 pour la toux et aucune épistaxis n'était survenue. Cent pour cent des patients déclaraient accepter de renouveler l'examen. La faisabilité de la nasofibroscopie était de cent pour cent (aucun refus d'examen et aucun échec d'introduction de l'endoscope). La durée moyenne de l'examen était de deux minutes et 15 secondes. L'examen était pratiqué à l'aide d'un fibroscope souple de 3,7 mm de diamètre.

Dans les enquêtes de pratique rapportées au chapitre 2.3 p.92, la tolérance de la nasofibroscopie est également jugée satisfaisante.

De nombreuses études de la tolérance de la nasofibroscopie ont été aussi menées dans le cadre d'examens à visée diagnostique. Une méta-analyse et deux revues de la littérature (*Conlin, 2008, Nankivell, 2008*) ont été effectuées afin d'évaluer l'efficacité des agents préparatoires (anesthésique topique, vasoconstricteur, lubrifiant) lors de la réalisation d'une nasofibroscopie à tube flexible et de juger finalement de l'intérêt d'une telle préparation. Conlin a retenu huit

essais contrôlés randomisés (ECR) en double aveugle (sauf un en simple aveugle) qui ont identifié cinq classes d'agents préparatoires : les vasoconstricteurs avec un anesthésique topique (co-phénylcaïne, cocaïne), les vasoconstricteurs seuls (xylométazoline, éphédrine, adrénaline), les anesthésiques topiques seuls (lignocaïne, tétracaïne), les agents lubrifiants et le sérum physiologique. La douleur et l'inconfort étaient évalués, après l'examen, par une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 10 ou de 0 à 100 en fonction des études sauf pour une où il s'agissait d'un score de 0 à 5. Le nombre de patients inclus variait de 80 à 150.

L'analyse de la littérature n'a trouvé aucune différence d'inconfort pour la cocaïne versus la co-phénylcaïne (2 ECR), la co-phénylcaïne versus aucun agent actif (3 ECR), un anesthésique topique versus aucun agent actif (2 ECR), un vasoconstricteur versus aucun agent actif (2 ECR) et un agent lubrifiant versus aucun. Deux ECR ont trouvé que la co-phénylcaïne causait un goût désagréable et un ECR a trouvé que l'anesthésique topique causait plus de douleur. Les agents lubrifiants augmentent la facilité de l'examen mais diminuent la visibilité (un ECR). La méta-analyse de deux études comparant la co-phénylcaïne avec d'autres agents préparatoires n'a trouvé aucune différence sur le niveau de la douleur ( $p = 0,34$ , IC 95 % 0,22-0,96). Nankivell a analysé aussi d'autres articles dont les résultats figurent dans le tableau 17.

Etude	Patients (n)	Recueil des données	Préparation	Résultats
Sadek, 2001	100	EVA : 0-100	Co-phénylcaïne vs Lignocaïne (AL) vs xylométhazoline (VC) vs rien	Score moyen d'inconfort de l'examen : - 21,54 sans VC - 12,30 avec VC (p = 0,022 ; IC 95 % : 1,4-17,1)  Score moyen du goût désagréable : - 1,48 sans AL - 5,06 avec AL (IC 95 % : 0,5-6,61)
Frosh, 1998	82	EVA : 0-100	Lignocaïne (AL) vs sérum physiologique vs rien	Score d'inconfort moyen (de l'examen, de l'application du spray, lié au goût désagréable du spray) est plus élevé dans le groupe lignocaïne : - vs sérum phy. (p = 0,013) - vs rien (p = 0,001)  Score moyen de la douleur : pas de différence significative entre xylocaïne vs rien (p = 0,88)
Leder, 1997	152	Score : 1-5	Tétracaïne (AL) vs Ephédrine (VC) vs sérum phy. vs rien	Score moyen d'inconfort : - 1,96 avec AL (DS = 0,93) - 2,30 avec VC (DS = 0,93) - 2,40 avec sérum phy. (DS = 1,11) - 2,18 sans rien (DS = 0,90)
Cain, 2002	90	EVA : 0-10	Co-phénylcaïne vs sérum phy. vs rien	Score moyen d'inconfort global : - 2 avec Co-phénylcaïne - 2,4 avec sérum phy. - 1,9 sans rien  Score moyen de douleur : - 1,17 avec Co-phénylcaïne - 2,20 avec sérum phy. - 2,1 sans rien
Georgalas ; 2005	98	EVA : 0-100	Co-phénylcaïne vs sérum phy.	Pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'inconfort et la douleur de l'examen Inconfort relatif au goût désagréable de la Co-phénylcaïne (p<0,001)
Johnson, 2003	15	Score : 1-5	Cocaïne vs Xylométhazoline (VC) vs sérum phy.	Score moyen de la douleur : - 2 avec cocaïne - 3,4 avec VC - 2,8 avec sérum phy.  Score d'inconfort nasal pour la cocaïne statistiquement plus bas que celui avec VC (p<0,005) et celui avec sérum phy. (p<0,05)
Singh, 1997	60	EVA : 0-10	Cocaïne vs sérum phy.	- 0< cotation de la douleur ≤ 2 = 85% pour la cocaïne - 0< cotation de la douleur ≤ 2 = 83% pour le sérum phy.
Smith, 2002	84	EVA : 0-10	Cocaïne vs Co-phénylcaïne	Pas de différence significative entre les 2 groupes pour le score moyen de la douleur
Lennox, 1996	80	EVA : 0-10	Cocaïne vs Co-phénylcaïne	Pas de différence significative entre les 2 groupes pour le score moyen de la douleur

Etude	Patients (n)	Recueil des données	Préparation	Résultats
Pothier, 2005	150	EVA : 0-100	Lubrifiant vs Pas de lubrifiant	- Pas de différence significative entre les 2 groupes pour le score moyen de la douleur et celui de l'inconfort - Passage légèrement amélioré par le lubrifiant (p = 0,003) mais qualité de l'image moindre (p = 0,008)
Pothier, 2006	150	EVA : 0-100	Lubrifiant vs eau	- Pas de différence significative entre les 2 groupes pour le score moyen de la douleur (p = 0,96) - Passage plus facile avec adjonction d'eau (p = 0,03) et image plus nette (p<0,001)

Tableau 17 : Protocoles et résultats des études sur la tolérance de la nasofibroscopie

- Singh et al, au cours d'une étude prospective en double aveugle sur 60 patients ayant une nasofibroscopie (3,7 mm de diamètre) par le même opérateur, montrait une bonne tolérance de la nasofibroscopie (Singh, 1997). Cette étude consistait à pratiquer une anesthésie locale en spray dans une narine et une simple pulvérisation de sérum physiologique dans l'autre. Des scores d'inconfort et de douleur pour chaque narine étaient évalués par le patient de 0 à 5, à l'issue de l'examen : il n'existait pas de différence significative.

Les avantages à éviter l'anesthésie locale sont l'absence d'effets cardiovasculaires potentiels, l'absence de goût amer et d'altération transitoire du goût et, enfin, la réduction du temps de l'examen.

Le score de douleur est évalué entre 0 et 2 dans 85 % des cas pour la cocaïne et 83 % pour le sérum physiologique. Les nausées sont évaluées entre 0 à 2 dans tous les cas. Ces résultats sont affinés en distinguant l'existence de difficultés anatomiques : dans le cas d'une déviation importante de la cloison nasale, le score de douleur est compris entre 0 et 2 dans environ 66 % des cas contre 100% sans déviation nasale et sans différence significative, là encore, avec ou sans anesthésie. La douleur serait due au fait que le fibroscope touche le septum en particulier sa partie postéro-inférieure. Cet auteur a également étudié le score d'appréhension ; on constate qu'il existait une appréhension « non justifiée » puisque le score se situait entre 0 et 2 dans 55 % des cas (45 % des cas entre 3 et 5), contre 100 % des cas entre 0 et 2 lorsque ce score était évalué après l'examen.

- Corey et coll. ont évalué la tolérance de la nasofibroscopie (3,7 mm de diamètre) réalisée par un médecin généraliste chez 66 patients (Corey, 1990). Un score d'inconfort pour le patient est donné par l'opérateur à la fin de l'examen. Le score médian est de 2 sur une échelle de 0 à 10. Ce résultat est similaire avec celui obtenu lorsque ce score d'inconfort est évalué par le patient lui-même. Mais, il existe un biais de subjectivité si c'est l'opérateur qui évalue le

score. Tous les patients sauf un étaient d'accord pour renouveler l'examen ultérieurement s'il était conseillé par leur médecin. La durée moyenne de l'examen était de 4,6 minutes.

- Dewitt retrouve une bonne acceptabilité de l'examen par les patients chez lesquels il a réalisé une nasofibroscopie : 25 patients sur les 26 seraient d'accord pour avoir une nasofibroscopie ultérieure (*Dewitt, 1988*).

- L'information claire du patient concernant le déroulement de cet examen joue un rôle prépondérant dans l'acceptabilité et la tolérance de cet examen (*Zarnitz, 2005*).

Les risques potentiels pour le patient liés à l'examen sont l'anxiété, une réaction vagale, un traumatisme de la muqueuse, une épistaxis et, en cas d'anesthésie, une réaction allergique, une bradycardie, un goût amer. Dans le cas d'une exploration au-delà des choanes, peuvent s'y ajouter des nausées, un laryngospasme. Tous ces risques, bien que rares, doivent être notifiés (*Zarnitz, 2005*).

Mais l'innocuité de cet examen peu invasif et le rapport « bénéfice/risque » favorable sont largement démontrés (*Lancer, 1985, Ransom, 1989*)

- Lancer et coll. ont réalisé, pendant 27 mois, 338 nasofibroscopies en démarche diagnostique avec anesthésie locale préalable. Cette nasofibroscopie était comparée à l'examen indirect conventionnel. A l'époque, certains patients s'étaient plaints d'une gêne légère avec la nasofibroscopie mais tous les patients la préféraient à l'examen indirect. Certains patients avaient aussi bénéficié d'un examen direct sous anesthésie générale (pour la réalisation de biopsies), ce qui a permis de montrer la bonne corrélation entre ce qui était vu à l'examen direct et ce qui était vu à la nasofibroscopie. Cinquante-sept pour cent des nasofibroscopies étaient normales, ce qui a permis d'éviter une hospitalisation et une anesthésie générale pour le patient et de gagner du temps médical. La nasofibroscopie est un examen non invasif, bien toléré et dont la spécificité est très bonne ; sur les deux années de l'étude, aucun faux négatif (cancer non diagnostiqué) n'a été noté (*Lancer, 1985*).

Par ailleurs, la nasofibroscopie a ses propres contraintes techniques (circulaire du 14 mars 2001<sup>8</sup> sur les précautions contre le risque de transmission d'agents transmissibles non

---

<sup>8</sup> Circulaire DGS/5C/DHOS/E2 n° 20016-138 du 14 mars 2001 relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmissions d'agents transmissibles non conventionnels. Bulletin officiel du ministère de l'emploi et de la solidarité, n° 2001/11, texte n° 756.

conventionnels (ATNC) et circulaire n°591 du 17 décembre 2003<sup>9</sup> sur les modalités de désinfection des endoscopes) et organisationnelles (désinfection en 7 étapes nécessitant des locaux, des équipements et des personnels formés au nettoyage et à la désinfection des appareils).

Il semble actuellement que la nasofibroscope soit moins réalisée ; ceci n'est pas lié à la circulaire sur les ATNC, mais plutôt aux difficultés de désinfection des nasofibrosopes en général. L'avis du Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (Rapport : Gaines de protection à usage unique pour dispositifs médicaux réutilisables – 14 décembre 2007) apporte les précisions suivantes :

*« Dans la littérature internationale, il n'y a pas de mention de contamination virale ou bactérienne liée à cet acte. Si en 2001 (enquête du syndicat national des ORL, 1100 questionnaires, 616 réponses), la nasofibroscope représentait 20 % des actes de consultation, elle ne représente plus, en 2004, que 10 % d'entre eux. En pratique libérale (3/4 des effectifs des ORL en France), la tendance est plutôt à l'abandon de la méthode et au retour aux méthodes classiques moins performantes (examen au miroir) et à la laryngoscopie directe au moindre doute, plus onéreuse. »*

La position de la Société française, du Collège et du Syndicat des ORL est que *« la diminution des actes de nasofibroscope fait prendre le risque de diagnostiquer plus tardivement des cancers, ce qui constitue une perte de chance pour les patients, et un surcoût en matière de santé publique. Ce constat s'explique en partie par l'augmentation du prix de revient de la nasofibroscope, liée au raccourcissement notable de la durée de vie d'un nasofibroscope, en rapport notamment avec les procédures répétées de désinfection. »*

Par ailleurs, la circulaire 138 de 2001 a été révisée et la nouvelle version est en cours de validation définitive auprès des sociétés savantes et du CTINILS (Comité technique national des infections nosocomiales et infections liées aux soins). La circulaire de 2001 recommande d'utiliser des dispositifs médicaux à usage unique ; à défaut, un matériel recyclable autoclavable ou à défaut, du matériel supportant des procédés d'inactivation chimique des ATNC).

Des endoscopes souples de petit diamètre totalement immergeables et autoclavables (stérilisation à la vapeur d'eau 134°C pendant 18 minutes) sont à l'étude et certains sont mis

---

<sup>9</sup> Circulaire DHOS/E2/DGS/SD 5C n° 2003-591 du 17 décembre 2003 relative aux modalités de traitements manuels pour la désinfection des endoscopes non autoclaves dans les lieux de soin. Bulletin officiel du ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées, n° 2004-1, texte n° 11.

sur le marché. Pour ces endoscopes, le test d'étanchéité ne serait plus nécessaire et ils représentent un progrès décisif visant à réduire ainsi les contraintes organisationnelles (*Luuduc, 2004*). Des gaines protectrices jetables à usage unique pourraient également être utilisées. L'évolution technologique pourrait donc à terme permettre un allègement des contraintes techniques pour la réalisation des nasofibroscopies.

Dans un objectif de dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusien, la nasofibroscopie présente des avantages importants découlant de l'histoire naturelle de cette tumeur en raison :

- de la très faible probabilité de formes endosinusiennes strictes (avis d'experts, communauté ORL),
- du caractère bourgeonnant et exophytique de la lésion (avis d'experts, communauté ORL),
- de l'absence de barrière anatomique à son développement côté endonasal,
- de sa propension à occuper les espaces aériens libres endonasaux (avis d'experts, communauté ORL).

La nasofibroscopie a l'avantage d'accéder et de visualiser directement le cornet et le méat moyen, la fente olfactive, et les espaces postérieurs de la cavité nasale, zones susceptibles de présenter une dégénérescence (avis d'experts, communauté ORL).

De plus, la nasofibroscopie est un examen :

- simple et rapide (< 5 minutes),
- atraumatique et indolore en l'absence d'anomalie anatomique majeure (déviation septale) rare (1 % de la population) (niveau de preuve 1),
- non irradiant,
- facilement accessible en consultation spécialisée,
- disponible sur l'ensemble du territoire,
- peu coûteux.

Toutefois, sa sensibilité et sa spécificité dans ce cadre n'ont pas encore été évaluées.

Malgré l'absence de données précises sur la sensibilité de cet examen, la nasofibroscopie rassemble la plupart des critères exigés (cf. encadré ci-dessus) pour un test de dépistage. Sa pertinence est renforcée par les connaissances récentes sur la localisation de la base d'implantation de l'adénocarcinome.



## 5. Les marqueurs moléculaires

Des travaux récents d'une équipe nantaise portant sur 26 d'adénocarcinome naso-sinusien dont 24 en relation avec une exposition aux poussières de bois ont identifié deux protéines détectables en immunohistochimie, la galectine 4 et la clustérine qui pourraient jouer un rôle dans l'oncogénèse des adénocarcinomes naso-sinusiens. Si ces résultats préliminaires se confirmaient, on pourrait espérer la mise au point de tests de dépistage par frottis nasal à l'aide d'anticorps monoclonaux antigalectine 4 et anti clustérine (*Tripodi, 2009*).

## **2.3 Enquêtes de pratique sur le dépistage de l'adénocarcinome nasosinusien du aux poussières de bois**

### **2.3.1 Enquêtes sur les expériences régionales en cours**

#### **Méthode**

Afin d'assurer l'exhaustivité du recueil, un courriel a été adressé, par le président du groupe de pilotage, à l'ensemble des médecins inspecteurs régionaux du travail et de la main d'œuvre (MIRTMO) leur demandant d'identifier les études en cours dans leur région (avril 2009).

Des contacts directs (mai 2009) ont ensuite été établis avec les pilotes de ces études pour recueillir des renseignements sur le contexte, le protocole et les résultats en fin de premier semestre 2009.

#### **Résultats**

En dehors de la région Nord dont l'étude est terminée (*Leroyer, 2004*) et dont les enseignements ont été mentionnés précédemment, six régions ont répondu positivement : Auvergne (AU), Bretagne (BR), Limousin (LI), Ile de France/Val de Marne (VDM), PACA, Pays de la Loire. Deux d'entre elles font état de deux études distinctes (Angers (AN) et Nantes (NA) pour les Pays de la Loire, Avignon (AV) et Gap (GA) pour la région PACA), ce qui porte à huit le nombre d'études en cours, aucune d'entre elles n'étant terminée.

#### *Contexte*

Plusieurs études ont été initiées dans le cadre du plan régional santé environnement (PRSE : BR), du plan régional santé travail (PRST : BR, LI) ou du plan régional de santé publique (PRS : LI).

Deux ont donné lieu à convention avec la Direction régionale du travail de l'emploi et de la formation professionnelle (AN, GA) et une avec la CPAM (NA).

Des financements associatifs ont été accordés : la Ligue contre le cancer en Auvergne.

Dans 4 cas, le principal soutien financier à l'étude est le service de santé au travail (SST) promoteur (VDM, NA, AV, AU).

Les SST promoteurs ont fait du projet un prototype d'action pluridisciplinaire en lui adjoignant un important dispositif d'action de prévention primaire en entreprise et en

associant les ressources pluridisciplinaires internes [médecins du travail et intervenants en prévention des risques professionnels (IPRP)] et externes (CRAM, ARACT, OPPBTP...).

#### *Initiative et périmètre de l'étude (cf. tableau 18)*

Le tableau 12 synthétise, pour chaque étude, son périmètre et sa date de démarrage, la population ciblée ainsi que les partenaires associés

Dans 2 cas, l'initiative revient au MIRTMO (BR, LI) ; les autres cas démarrent avec le soutien du MIRTMO à partir d'un ou plusieurs SST.

Le périmètre de l'action est régional dans 2 cas (BR, LI), départemental dans 5 cas (AU, AN, NA, GA, AV), localisé aux secteurs d'un petit SST en IDF. Ceci doit être modulé car les médecins du travail participants le faisant sur une base de volontariat, la totalité de la zone initialement visée n'est pas couverte dans tous les cas (AU).

Les études précisant leur population cible incluent tous les travailleurs du bois, à l'exception d'une seule, (GA), qui se limite aux menuisiers.

Le nombre indiqué de salariés exposés aux poussières de bois dans le périmètre concerné varie considérablement, de 10 000 dans les 4 départements bretons (BR) à une centaine pour le SST du Val de Marne (1 230 pour le département du Maine et Loire).

#### *Equipes associées*

Pour les aspects médicaux, plusieurs protocoles ont été établis avec les hospitalo-universitaires (HU) d'ORL, de médecine du travail, de radiologie (LI), de neurochirurgie (LI). Un médecin conseil de CPAM a été associé à Angers (pour les aspects de suivi post-professionnel).

En l'absence de proximité du CHU, un ORL hospitalier a été impliqué (GA) dans une étude départementale.

	ANGERS	AUVERGNE	AVIGNON	BRETAGNE	GAP	LIMOUSIN	NANTES	VAL DE MARNE
Périmètre de l'étude Date de démarrage	département 2007	région 2007	département. 2009	région 2006	département	région 2005 phase 1 2008 phase 2	région nantaise 2006	Département 2006
Nombre de travailleurs concernés	1 230 tous salariés du bois et retraités	150/200	plusieurs centaines tous salariés du bois	tous salariés du bois	plusieurs centaines menuisiers et ébénistes	environ 3 000 tous salariés du bois	Plus de 1 700 tous salariés du bois	environ 100 tous salariés du bois
Partenariats	ORL hospitaliers et libéraux du département Médecins conseils SS	ORL libéraux et HU	-	MIRTMO ORL HU service pathologie professionnelle CHU	ORL et radiologue hospitaliers	13 ORL hospitaliers et libéraux, 1 radiologue, 1 neurochirurgien	ORL, radiologue, service pathologie professionnelle CHU	radiologue libéral

Tableau 18 : Périmètre des études régionales, date de démarrage, nombre de travailleurs concernés et partenaires associés.

### *Protocoles de dépistage ciblé (cf. tableau 19)*

Trois paramètres ont été recueillis systématiquement :

- le ciblage de la population faisant l'objet d'une action de dépistage ;
- les examens médicaux proposés ;
- leur périodicité.

#### 1. Ciblage des sujets inclus dans le protocole de dépistage

Les critères retenus sont :

- type de travailleurs : salariés du bois et retraités (AN), salariés menuisiers (GA), salariés du bois (BR, AU, AN) ;
- durée totale d'exposition : 1 an (AV), 4 ans (BR), 5 ans (AU), 15 ans (GA) 20 ans (AN, VDM, NA) ;
- latence (démarrage du protocole par rapport à la date du début d'exposition) : 20 ans (BR), 30 ans (AU, AV).

Ces deux derniers critères sont repris dans le tableau 19.

Dans le protocole du Limousin, un calcul de score permet de moduler la latence (15, 20 ou 25 ans) en fonction de l'âge en début d'exposition, de la durée d'exposition, de l'intensité de l'exposition, ainsi que de l'existence possible de cocarcinogènes.

Dans l'étude d'Angers, les données concernant l'âge, le sexe, les durées d'exposition professionnelle ainsi que l'exposition à d'autres CMR (avec les durées d'exposition) sont colligées.

	ANGERS	AUVERGNE	AVIGNON	BRETAGNE	GAP	LIMOUSIN	NANTES	VAL DE MARNE
Durée totale d'exposition	20 ans	5 ans	1 an	4 ans	15 ans	score spécifique*	20 ans	20 ans
Latence	-	30 ans	30 ans	20 ans	-	score spécifique*	-	-

\*score spécifique Limousin : cf. supra

Tableau 19 : Durée d'exposition et latence en fonction des études.

## 2. Examens proposés en dépistage (tableau 20)

L'examen ORL avec nasofibroscopie est choisi majoritairement, laissant au spécialiste l'initiative d'autres examens complémentaires en fonction de ses constatations (BR, AU, NA, AN, GA, AV).

Le SST du VDM propose une consultation ORL et un examen tomodensitométrique (TDM).

En Limousin, deux périodes sont à distinguer :

- de 2004 à 2007 : consultation ORL, nasofibroscopie et TDM ;
- depuis 2007 : consultation ORL et nasofibroscopie.

La périodicité est de 2 ans sauf en Avignon et en Auvergne où elle est annuelle.

Au VDM, seule la périodicité du scanner est précisée (5ans).

Le tableau 20 synthétise les examens proposés ainsi que leur périodicité.

	ANGERS	AUVERGNE	AVIGNON	BRETAGNE	GAP	LIMOUSIN	NANTES	VAL DE MARNE
Examen proposé	Ex ORL avec NF	Ex ORL avec NF	Ex ORL avec NF.	Ex ORL avec NF	Ex ORL avec NF	Phase 1 : ex ORL avec NF et TDM Phase 2 : ex ORL avec NF	Ex ORL avec NF	TDM
Périodicité	2 ans	1 an	1 an	2 ans	2 ans	2 ans	2 ans	5 ans

(NF : nasofibroscopie, TDM : examen tomodensitométrique de la face)

Tableau 20 : Examens de dépistage proposés et périodicité.

Etat d'avancement des études et bilans disponibles en octobre 2009

Le tableau 21 synthétise les résultats intermédiaires communiqués

Bretagne :

- 509 inclusions : dont 501 hommes ;
- nasofibroscopie : 60 % normales ;  
40 % anormales (inflammation, turgescence, polypes...) ;
- prescriptions complémentaires : 182 TDM, 3 biopsies ;
- pas de tumeur dépistée.

Nantes :

- 541 inclusions ;
- 125 anomalies anatomiques ;
- 26 anomalies mixtes ;
- prescriptions complémentaires : 24 TDM, 12 biopsies (hyperplasies muqueuses, polypes) ;
- pas de tumeur dépistée.

Angers :

- 439 inclusions, 35 refus d'examens ;
- 431 nasofibroscopies ;
- pathologies bénignes : 13% ;
- prescriptions complémentaires : 38 TDM, 1 biopsie (polype bénin) ;
- une intervention par méatotomie moyenne et ethmoïdectomie par endoscopie pour opacité ethmoïdale (lésion bénigne à l'anatomopathologie) ;
- évaluation de l'acceptabilité de la fibroscopie : 92% de douleur absente ou faible ;
- évaluation de la facilité de la nasofibroscopie : facile 86%, difficile : 16% impossible moins de 1%.

Limousin :

- bilan de la première phase (2004-2007) :
  - 430 inclusions ;

- 13% d'anomalies ;
- dépistage d'un cancer de l'amygdale et de 2 éthmoïdites ;
- bilan de la deuxième phase (2008) :
  - 651 salariés ont été vus (avec recouvrement des inclus de la première phase) ;
  - 548 sont symptomatiques (84%) ;
  - 301(44,7%) ont une consultation ORL avec NF (une centaine a eu deux consultations sur les deux périodes de l'étude) ;
  - 32 (10, 6%) pathologies bénignes sont notées ;
  - un adénocarcinome naso-sinusien a été diagnostiqué au stade T2N0M0.  
L'exérèse chirurgicale d'une tumeur de 4 cm de plus grand axe sans embole tumoral, ni engainement périnerveux a été réalisée. Un traitement complémentaire par radiothérapie a été décidé.

#### Auvergne :

- début en septembre 2007, problèmes de financement et d'adhésion de certains médecins du travail ;
- 87 inclusions ;
- 30 réalisations.

Difficultés à tenir la périodicité annuelle de l'examen de dépistage par nasofibroscopie.

#### Ile de France (VDM) :

- 13 TDM réalisés ;
- 13 TDM réalisées (50% d'éléments inflammatoires).

	ANGERS	AUVERGNE	AVIGNON	BRETAGNE	GAP	LIMOUSIN	NANTES	VAL DE MARNE
Sujets inclus	439	87	0 (début 2 <sup>ème</sup> semestre 2009)	509	20	651 (dont 430 pendant la première phase)	541	13
Nombre d'examens	431	30	-	509	20	Première phase 430 NF Deuxième phase 301NF	541	13
Résultats	13% anomalies non spécifiques 38 TDM 1 biopsie 1 intervention <i>Cancer : 0</i>  Données sur acceptabilité de la NF	Cancer : 0	Cancer : 0	40% anomalies non spécifiques 3 biopsies 182 TDM demandés Cancer : 0	NC	Première phase : 13% anomalies non spécifiques 2 ethmoïdites Cancer : 1 cancer de l'amygdale Deuxième phase : 13,6% anomalies non spécifiques  <u><i>cancer : 1 adénocarcinome naso-sinusien T2N0M0</i></u>	154 anomalies 24 TDM 12 biopsies Cancer : 0	50% anomalies inflammatoires  Cancer : 0

(NC : non communiqué)

Tableau 21 : Résultats intermédiaires des différentes études (octobre 2009).

Au total, sur les bilans communiqués, environ 2 260 sujets ont été inclus dans un programme de dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusien. Des informations partielles sont disponibles sur les résultats ; la nasofibroscopie semble bien tolérée ; les anomalies décelées conduisent à des examens complémentaires dans un pourcentage non négligeable de cas.

Un cas d'adénocarcinome naso-sinusien a été dépisté à un stade précoce.

A noter que plusieurs équipes soulignent le retentissement bénéfique de la mise en place du programme médical sur la prévention primaire (meilleure compréhension des messages de prévention par exemple).



## **Discussion**

### Plusieurs points émergent de cette étude des pratiques :

- Toutes les études sont complémentaires d'actions de prévention primaire, d'évaluation et de gestion du risque « poussières de bois ».
- Il existe une grande hétérogénéité des études menées en ce qui concerne leur ampleur, leur rigueur protocolaire : une seule mentionne le consentement éclairé des salariés et l'avis positif d'un comité de protection des personnes (rappelons que le projet de recherche de la région Nord, terminé mais non publié dans une revue indexée remplissait aussi ces critères).
- Dans tous les cas, il est noté la forte demande du terrain, les initiatives naissant toutes d'une demande des médecins du travail souhaitant homogénéiser les pratiques du suivi médical des travailleurs du bois dans le cadre de la SMR réglementaire.
- Les examens de dépistage retenus convergent au fil du temps vers l'examen ORL avec nasofibroscopie.
- Les praticiens de terrain (médecins du travail) soulignent la difficulté pratique de programmer annuellement ces examens pour des raisons de logistique et de prise en charge des déplacements.

### **2.3.2 Bilan de l'évaluation sur le terrain de la fiche clinique annexée aux recommandations**

Cette fiche clinique figure en annexe 3.

#### **Méthode**

En septembre 2008, le groupe de pilotage a demandé à des médecins du travail du BTP de tester la fiche clinique annexée aux recommandations auprès de leurs salariés exposés aux poussières de bois.

#### **Résultats**

Neuf fiches ont été remplies par trois médecins du travail du BTP

Les remarques de médecins du travail du bâtiment sont les suivantes :

- il manque l'identification du médecin et du SST,
- il manque de données sur le métier et l'exposition aux poussières de bois [âge de début de l'exposition, durée de l'exposition, exposition ancienne et/ou actuelle, travail en milieu clos (atelier) ou non (chantier)],
- il manque un emplacement pour des commentaires de l'enquêteur,
- sur la forme, il faudrait prévoir des cases à cocher plutôt que des items à barrer ou à entourer et un emplacement pour des commentaires de l'enquêteur,

Des questions ont été soulevées :

- le questionnaire doit-il être administré à tous les sujets exposés quelle que soit l'ancienneté de l'exposition ?
- pour le 1<sup>er</sup> item "avez-vous le nez bouché ?", pourquoi la fréquence n'est-elle pas recherchée?

#### **Discussion**

La fiche clinique des recommandations a été comprise comme un outil d'enquête épidémiologique et non comme une aide à l'interrogatoire lors de l'examen clinique.

Il convient donc de mieux l'explicitier en demandant qu'elle soit conservée dans le dossier médical de santé au travail, les informations concernant les expositions devant être colligées par ailleurs dans ce même dossier, conformément aux recommandations sur le dossier médical de la Haute autorité de santé (HAS 2009).

## 2.4 Stratégie de ciblage de la population bénéficiaire du dépistage

Les recommandations visent à optimiser le suivi médical des travailleurs du bois en proposant une actualisation du protocole de dépistage réglementaire de l'adénocarcinome naso-sinusien dans le cadre du suivi légal post professionnel et en étendant ce protocole à la population au travail. Ceci devrait permettre de démarrer le programme de dépistage à l'âge où la probabilité de survenue de la maladie devient scientifiquement démontrée et d'assurer pour le travailleur une cohérence entre le suivi pendant et après l'activité professionnelle.

La stratégie de ciblage tient donc compte-à côté des aspects réglementaires- des données épidémiologiques sur l'âge de survenue de la maladie et sur sa relation avec le niveau et la durée d'exposition.

Elle tient compte également de critères de faisabilité tirés des expériences régionales et d'éléments d'analyse budgétaire.

### *Éléments d'analyse budgétaire*

Pour la population retraitée salariée qui représente la grande majorité des travailleurs du bois auxquels le dépistage est proposé, le budget est déjà prévu par l'organisme de sécurité sociale ; le coût du programme est du même ordre de grandeur que celui proposé réglementairement depuis 1995 si la périodicité de l'examen ORL avec nasofibroscopie est bisannuelle. En effet, le protocole de 1995 proposait un examen ORL bisannuel avec une radiographie des poumons et des sinus des faces, complétés éventuellement par un examen tomodensitométrie. Dans le protocole proposé par les recommandations, les examens d'imagerie ne sont plus recommandés au bénéfice de la nasofibroscopie réalisée dans le cadre de la consultation d'ORL.

Pour la population encore en activité professionnelle, une estimation peut être faite en partant des données de l'enquête Sumer (*Sumer 2003*) et en considérant, pour une latence de 30 ans, que seuls les salariés de plus de 46 ans sont concernés (cf. tableau 22).

Profession (des salariés exposés aux poussières de bois dans SUMER 2003)	Intensité de l'exposition aux poussières de bois					Total
	non renseignée	très faible	faible	forte	très forte	
<b>MENUISERIE</b> <sup>(1)</sup>	1656	5532	8626	6529	2563	24906
	1,9	6,4	10,0	7,6	3,0	28,8
	6,6	22,2	34,6	26,2	10,3	
	17,7	19,6	29,0	40,8	86,4	
<b>MACONNERIE / COFFREUR</b> <sup>(2)</sup>	1141	2243	1592	0	403	5379
	1,3	2,6	1,8	0,0	0,5	6,2
	21,2	41,7	29,6	0,0	7,5	
	12,2	8,0	5,3	0,0	13,6	
<b>EBENISTE / RESTAURATEUR</b> <sup>(3)</sup>	528	722	748	904	0	2902
	0,6	0,8	0,9	1,1	0	3,4
	18,2	24,9	25,8	31,1	0	
	5,7	2,6	2,5	5,7	0	
<b>SCIERIE / BUCHERON</b> <sup>(4)</sup>	0	0	985	290	0	1275
	0	0	1,1	0,3	0	1
	0	0	77,2	22,8	0	
	0	0	3,3	1,8	0	
<b>CHARPENTIER</b> <sup>(5)</sup>	0	781	1943	0	0	2724
	0	0,9	2,3	0	0	3,2
	0	28,7	71,3	0	0	
	0	2,8	6,5	0	0	
<b>AUTRES</b> <sup>(6)</sup>	6007	18966	15914	8267	0	49153
	7,0	22,0	18,4	9,6	0,0	56,9
	12,2	38,6	32,4	16,8	0	
	64,37	67,16	53,42	51,7	0	
<b>Total</b>	9332	28244	29808	15990	2966	86340
	10,8	32,7	34,5	18,5	3,4	100

Tableau 22 : Description de la population des salariés de plus de 46 ans exposée aux poussières de bois en croisant avec la profession et l'intensité d'exposition (Sumer, 2003).

**Lecture du tableau 22:**

Chaque cellule comporte par défaut 4 données:

- \* 1ere ligne: population du croisement
- \* 2eme ligne: son % sur la population totale concernée ici
- \* 3eme ligne: son % sur la population de la modalité ligne
- \* 4eme ligne: son % sur la population de la modalité colonne

Le dépistage pourrait alors être proposé à environ 30 000 personnes si l'on prend en considération les expositions jugées fortes et très fortes et si on estime que le chiffre trouvé (environ 19 000) doit être majoré en raison des cas pour lesquels l'exposition n'est pas renseignée dans le tableau et de ceux dont l'exposition est plus ancienne (et non retrouvée dans l'enquête Sumer qui ne s'intéressait qu'aux expositions présentes lors de l'enquête).

Si la périodicité du dépistage est fixée à 2 années, une première évaluation indique que 15 000 salariés sont concernés annuellement sur les 15 millions de salariés surveillés par les services de santé au travail en France (soit 1/1 000).

Les examens ORL avec nasofibroscopie portés à la charge des services de santé au travail pourraient bénéficier dans ces services d'une mutualisation de la prise en charge des examens complémentaires (comme certaines expériences l'ont montrée possible pour le suivi des salariés ayant été exposés à l'amiante), sans que le coût des cotisations portées à la charge des employeurs en soit sensiblement modifié.

Le tableau 23 récapitule les éléments de ciblage de la population proposée au dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusal.

Critères de ciblage de la population	Eléments réglementaires		Eléments scientifiques	Faisabilité Etudes de terrain(en cours d'activité)	Recommandation allemande
	Suivi en cours d'activité (code du travail)	Suivi post professionnel (code de la sécurité sociale)			
<b>Périodicité du dépistage</b>	Visite médicale annuelle de santé au travail	2 ans	Entre 1et 2 ans (peu de données)	2 ans	18 mois
<b>Latence*</b>	aucune	démarrage lors de cessation d'activité	Latence moyenne de la maladie 40ans	20- 30 ans	15 ans et âge de plus de 45 ans
<b>Niveau d'exposition</b>	aucun	aucun	Risque majoré à partir d'une exposition supérieure à 1 mg/m <sup>3</sup>	Ciblage sur professions (menuisiers, ébénistes)	Expositions aux poussières de bois dur
<b>Durée d'exposition**</b>	aucune	aucune	Risque majoré à partir d'une exposition supérieure à 1 an	Très variable (de 1 à 20ans, le plus souvent plus de 5ans)	aucune

\* délai entre le début de l'exposition et le démarrage du programme de dépistage

\*\* il est rappelé que la durée minimale d'exposition pour la reconnaissance en maladie professionnelle est de 5 ans (cf. chapitre 2.5).

Tableau 23 : Eléments de ciblage de la population proposée au dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusien.

## **2.5 Données médico-légales**

En France comme en Europe, les cancers naso-sinusiens sont inscrits dans la liste des maladies professionnelles indemnissables (cf. tableau 24 et 25).

Les critères de reconnaissance de la maladie, au titre de la présomption d'origine, associent une durée minimum d'exposition de 5 ans aux poussières de bois à un délai de prise en charge (durée maximale entre la fin de l'exposition et le constat de la maladie) de 40 ans.

## Régime général Tableau 47

### Affections professionnelles provoquées par les poussières de bois

Date de création : décret du 14 février 1967

Dernière mise à jour : décret du 25 février 2004

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
-A-	-A-	-A-
Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané.	15 jours	Manipulation, traitement et usinage des bois et tous travaux exposant aux poussières de bois
Conjonctivite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.	7 jours	
Rhinite récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmée par test.	7 jours	
Asthme objectivé par explorations fonctionnelles respiratoires récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmé par test.	7 jours	
Syndrome respiratoire avec dyspnée, toux, expectoration, récidivant après nouvelle exposition au risque, dont l'étiologie professionnelle est confirmée par la présence dans le sérum d'anticorps précipitants permettant d'identifier l'agent pathogène correspondant au produit responsable.	30 jours	
Fibrose pulmonaire avec signes radiologiques et troubles respiratoires confirmés par l'exploration fonctionnelle lorsqu'il y a des signes immunologiques significatifs.	1 an	
-B-	-B-	-B-
Cancer primitif : carcinome des fosses nasales, de l'ethmoïde et des autres sinus de la face.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans).	Travaux exposant à l'inhalation des poussières de bois, notamment : - Travaux d'usinage des bois tels que sciage, fraisage, rabotage, perçage et ponçage ; - Travaux effectués dans les locaux où sont usinés les bois.

Tableau 24 : Tableau n°47 du régime général des maladies professionnelles indemnissables concernant les affections professionnelles provoquées par les poussières de bois (INRS).



## Régime agricole Tableau 36

### Affections professionnelles provoquées par les poussières de bois

Date de création : décret du 15 janvier 1976

Dernière mise à jour : décret du 19 juillet 2007

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. – Affections cutanéomuqueuses d'origine irritative : – dermatite irritative ; – rhinite ; – conjonctivite.	7 jours	A. – Manipulation, traitement et usinage des bois et tous travaux exposant aux poussières de bois.
B. – Affections d'origine allergique : – cutanéomuqueuse (cf tableau 44) ; – respiratoire (cf tableau 45 A, B, C).	Délais correspondant aux tableaux 44 et 45	B. – Manipulation, traitement et usinage des bois et tous travaux exposant aux poussières de bois.
C. – Cancer primitif des fosses nasales, de l'éthmoïde et des sinus de la face (sinus maxillaire, frontal, sphénoïdal et sinus accessoire).	40 ans	C. – Travaux exposant à l'inhalation des poussières de bois, notamment : – travaux d'usinage des bois, tels que sciage, fraisage, rabotage, perçage et ponçage ; – travaux effectués dans les locaux où sont usinés les bois.

Tableau 25 : Tableau n°36 du régime agricole des maladies professionnelles indemnissables concernant les affections professionnelles provoquées par les poussières de bois (INRS).

L'analyse des données disponibles dans la littérature, confrontée aux enquêtes de pratique, fournit suffisamment d'éléments pour proposer une modification du protocole réglementaire actuel de suivi post-professionnel des travailleurs du bois salariés et pour élargir ce protocole aux travailleurs non salariés. Ces éléments permettent également de proposer ce même protocole de suivi, pour toutes les catégories de travailleurs du bois dans la période de vie professionnelle où a été démontré un risque accru de survenue de cancer naso-sinusien.

Les éléments épidémiologiques permettent de définir les populations à risque ; les données cliniques sur l'adénocarcinome naso-sinusien concluent à l'intérêt pour les patients d'un diagnostic de la maladie à un stade précoce alors qu'elle est encore asymptomatique, ce qui plaide pour un dépistage ciblé.

La base d'implantation intra nasale de la tumeur accessible à la nasofibroscopie et la bonne tolérance de cet examen, prouvée par les enquêtes de pratique, le font proposer comme test de dépistage.

Le ciblage de la population à risque et la périodicité retenue dans les recommandations tient compte des aspects réglementaires, des données épidémiologiques, des connaissances sur l'histoire naturelle de la maladie, mais aussi de la faisabilité telle qu'elle est démontrée dans plus de 2 000 examens réalisés sur le terrain lors de protocoles régionaux.

## 2.6 Références des articles analysés

- Acheson ED, Cowdell RH, Rang E. Adenocarcinoma of the nasal cavity and sinuses in England and Wales. *Br J Ind Med.* 1972;29(1):21-30.
- Ahman M, Holmstrom M, Cynkier I, Soderman E: Work related impairment of nasal function in Swedish woodworker teachers. *Occup Environ Med* 1996;53:112-7.
- Allen D: Systemic effects of intranasal steroids : an endocrinologist's perspective. *Journal of allergy, clinical and immunology*, Oct 2000, vol 106 suppl, N°4 : 179 - 190.
- Alvarez I, Suarez C, Rodrigo J.P, Nunez F, Caminero M.J: Pronostic factors in paranasal sinus cancer. *Am J. Otolaryngol* 1995;16(2):109-114.
- ANAES. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Analyse de la littérature et gradation des recommandations. Guide méthodologique. Paris: Anaes; 2000.
- ANAES. Guide méthodologique : comment évaluer à priori un programme de dépistage ? ANAES, mai 2004, 68p.
- Arias Bahia SH, Echeenique Mattos I, Koikman S. Cancer and wood-related occupational exposure in the Amazon region of Brazil. *Environ Res*, 2005, 99, 1: 132-140.
- Armstrong RW, Imrey PB, Lye MS, Armstrong MJ, Yu MC, Sani S. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese : occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. *Int J Epidemiol* 2000 ; 29 : 991-998.
- Barcenas CH, Delclos G, El-Zein R, Tortolero-Luna G, Whitehead LW, Spitz MR. Wood dust exposure and the association with lung cancer risk. *Am J Ind Med*, 2005, 47, 4: 349-357
- Barlesi F, Dissard-Barriol E, Gimenez C, Greillier L, Kleisbauer JP. Evaluation de la tolérance de la fibroscopie bronchique par auto questionnaire : la parole aux patients. *Rev Mal Respir* 2003 ;20 : 335-40
- Batra PS, Citardi MJ. Endoscopic management of sinonasal malignancy. *Otolaryngol Clin North Am* 2006;39: 619-37.
- Batra PS, Citardi MJ, Worley S, Lee J, Lanza DC. Resection of anterior skull base tumors: comparison of combined traditional and endoscopic techniques. *Am J Rhinol* 2005;19:521-8
- Battista G, Cavallucci F, Comba P, Quercia A, Vindigni C, Sartorelli E. A case-referent study on nasal cancer and exposure to wood dust in the province of Siena, Italy. *Scand J Work Environ Health.* 1983;9(1):25-9.
- Benczek K, Glinski M. Emission de poussières de chêne lors de l'usinage du bois à l'aide d'outils électroportatifs. Poster, Wood Dust Conference 2006, Strasbourg.
- Bertrand O, Ulrich G, Rivière G, Gresser V, Berr C, Petiet G. Carcinome de l'ethmoïde chez un patient fabricant des semelles de chaussures orthopédiques en liège. A propos d'un cas. *Arch Med Prof*, 2004, 65, 1 : 25-29
- Bimbi G, Saraceno MS, Riccio S et al.: Adenocarcinoma of ethmoid sinus : an occupational disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004;24(4):199-203.
- Black A, Evans JC, Hadfield EH, Macbeth RG, Morgan A, Walsh M: Impairment of nasal mucociliary clearance in woodworkers in the furniture industry. *Br J Ind Med* 1974;31:10-7.

- Blair A, Casanova M. IARC evaluates dust and formaldehyde. *Scand J Work Environ Health*, 1995, 21: 229-232
- Blot WJ, Chow W-H, McLaughlin JK. Wood dust and nasal cancer risk. *J Occup Environ Med*, 1997, 39, 2: 148-156
- Bogaerts S, Vander Poorten V, Nuyts S, Van den Bogeart W, Jorissen: Results of endoscopic resection followed by radiotherapy for primarily diagnosed adenocarcinomas of the paranasal sinuses. *Head Neck* 2008;30:728-736.
- Brasnu D, Laccourreye O, Bassot V, Laccourreye L : Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy and combined resection for ethmoid sinus adenocarcinoma reaching and or invading the skull base. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:765-768.
- Bridger G.P, Baldwin M: Anterior craniofacial resection for ethmoid and nasal cancer with free flap reconstruction. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 1989;115(3):308-312.
- Brignon P, Tolérance de la nasofibroskopie : à propos des adénocarcinomes de l'ethmoïde. Mémoire de médecine, 36 p, Lyon : 2006
- Bussi M, Gervasio C-F, Riontino E, et al. Study of ethmoidal mucosa in a population at occupational high risk of sinonasal adenocarcinoma. *Acta Otolaryngol* 2002;122(2):197-201
- Cagici CA, Cakmak O, Hurcan C, Tercan F: Three-slice computerized tomography for the diagnosis and follow-up of rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:744-750.
- Campo R, Montserrat A, Brullet E. Transnasal gastroscopy compared to conventional gastroscopy: a randomized study of feasibility, safety and tolerance. *Endoscopy* 1998;30 :448-52
- Carnot F. Aspects histologiques des tumeurs naso-ethmoïdales. *Neurochirurgie*, 1997, 43, 2 : 64-67
- Carton M, Goldberg M, Luce D. Exposition professionnelle aux poussières de bois. Effets sur la santé et valeurs limites d'exposition. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2002;50(2):159-78.
- Carton M, Goldberg M. Risques pour la santé des expositions aux poussières de bois. Ed. INSERM, Questions en Santé Publique. 2003, 122 p.
- Casselmann JW, Mancuso AA: Major salivary gland masses : comparison of MR imaging and CT. *Radiology* 1987;165:183-189.
- Cave A, Arlett P, Lee E: Inhaled and nasal corticosteroids : factors affecting the risks of systemic adverse effects. *Pharmacology and therapeutics* 1999, 83 : 153 - 179.
- Cheng YS, Hansen GK, Su YF, Yeh HC, Morgan KT : Deposition of ultrafine aerosols in rat nasal models. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990 ;106(2) :222-33.
- Chong VFH, Fan YF: Comparison of CT and MRI features in sinusitis. *Eur J Radiol* 1998;29:47-54.
- Choussy O, Ferron C, Védrine PO, and GETTEC Study Group : Adenocarcinoma of ethmoid: A GETTEC retrospective multicentric study of 418 cases. *Laryngoscope* 2008;118(3):437-43.
- Choussy O, Lerosey Y, Marie JP, Dhermain F, Seng SH, François A, Andrieu-Guitrancourt J, Dehesdin D. Les adénocarcinomes de l'ethmoïde « expérience rouennaise » et mise au point. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 2001, 118, 3 : 156-164
- Claus F, Boterberg T, Ost P *et al*: Postoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the ethmoid sinuses: treatment results for 47 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002;54(4):1089-1094.

- Cocco P, Ward MH, Dosemeci M. Risk of stomach cancer associated with 12 workplace hazards : analysis of death certificates from 24 states of the United States with the aid of job exposure matrices. *Occup Environ Med*, 1999, 56, 11 : 781-787.
- Cocco P, Ward MH, Dosemeci M. Occupational risk factor for cancer of the gastric cardia: analysis of death certificates from US states. *J Occup Environ Med*, 1998, 40, 10: 855-861
- Comba P, Battista G, Belli S, de Capua B, Merter E, Orsi D, Rodella S, Vindigni C, Alexson O. A case – control study of cancer of the nose and paranasal sinuses and occupational exposures. *American Journal of Industrial Medicine*, 1992, 22: 511-520
- Conlin AE, McLean L. Systematic review and meta-analysis assessing the effectiveness of local anesthetic, vasoconstrictive, and lubricating agents in flexible fibre-optic nasolaryngoscopy. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Apr;37(2):240-9. Review.
- Conner BL, Roach ES, Laster W, Georgitis JW : Magnetic resonance imaging of the paranasal sinuses : frequency and type of abnormalities. *Ann Allergy* 1989;62(5):457-60.
- Cooke LD, Hadley DM: MRI of the paranasal sinuses: incidental abnormalities and their relationship to symptoms. *J Laryngol Otol* 1991;105:278-281.
- Corey GA, Rodney MM, Hocutt JE: Rhinology by Family Physicians. *J fam Pract* 1990 ;31(1) : 49-52
- Dave SP, Bared A, Casiano RR. Surgery outcomes and safety of transnasal endoscopic resection for anterior skull tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:920
- De Gabory L, Conso F, Barry B, Stoll D : La carcinogénèse de l'adénocarcinome de l'ethmoïde aux poussières de bois. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 2009, 130(2) :75-86.
- De Gabory L, Conso F, Krief P, Stoll D. « Is ethmoidal adenocarcinoma screening in employees exposed to wood dust justified ? » *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2008;129(4-5):219-26.
- De Gabory L, Maunoury A, Maurice-Tison S, Merza Abdulkhaleq H, Darrouzet V, Bébéar JP, Stoll D : Long-term Results of One-Center Management of Ethmoid Adenocarcinoma: 95 patients over 28 years. *Ann surg Oncol* 2010 Feb 10. [Epub ahead of print]
- De Gabory L, Stoll D, Darrouzet V, Bébéar JP : Les adénocarcinomes de l'ethmoïde, étude rétrospective de 76 patients. In XXXVIème Rapport de la société française de carcinologie cervico-faciale : Les tumeurs malignes du massif facial et des cavités naso-sinusiennes. Fontanel JP, Klossek JM. EDK, Paris 2004 :41-50.
- Dement J, Pompeii L, Lipkus IM, Samsa GP. Cancer incidence among Union Carpenters in New-Jersey. *J Occup Environ Med*, 2003, 45, 10: 1059-1067
- Demers P. Effets de la poussières de bois sur la santé : bilan de nos connaissances. Présentation orale, Wood Dust Conference 2006, Strasbourg.
- Demers PA, Kogevinos M, Boffetta P, Leclerc A, Luce A, Gerin M, Battista G, Belli S, Bolm-Audorf U, Brinton LA et al: Wood dust and sino-nasal cancer: pooled analysis of twelve case-control studies. *Am J Ind Med* 1995 ;28 :151-66.
- Demers PA, Boffetta P, Kogevinas M, Blair A, Miller BA, Robinson CF, Roscoe RJ, Winter PD, Colin D, Matos E, Vainio H. Pooled reanalysis of cancer mortality among five cohorts of workers in wood-related industries. *Scand J Work Environ Health* 1995a ; 21 : 179-190.
- Demers PA, Kogevinas M, Boffeta P, Leclerc A, Luce D, Gérin M, Battista G, Belli S, Bolm-Audorff U, Brinton LA, Colin D, Comba P, Hardell L, Hayes RB, Magnani C, Merler E, Morcet JF, Preston-Martin S, Matos E, Rodella S, Vaughan TL, Zheng W, Vainio H. Wood dust and sino-nasal cancer : Pooled reanalysis of

twelve case-control studies. Am J Ind Med 1995b ; 28 : 151-166.

Demers PA, Teschke K, Kennedy SM. What to do about softwood ? A review of respiratory effects and recommendations regarding exposure limits. Am J Ind Med, 1997, 31: 385-398

Demers PA, Teschke K, Kennedy SM. What to do about softwood? A review of respiratory effects and recommendations regarding exposure limits. Am J Ind Med. 1997;31(4):385-98.

Demers PA. Wood dust health effects : knowns and unknowns. Session 4, Congrès de Strasbourg, octobre 2006

Dewitt DE. Fiberoptic laryngoscopy primary care new direction for expanding office diagnostics. Postgraduate Medicine. Oct 1988. 84 (5) : 125-144

DGUV. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. Guidelines for occupational medical examination. Prophylaxis in occupational medicine. "Hardwood dust". Gentner Verlag. 2007 sept, p.537-543.

Dufour X, Bataille B, Gohler C et al: Adénocarcinome ethmoïdal : corrélation radio-histologique et résultats. J Fr ORL 2005 ;88 :116-119.

Dumortier J, Napoleon B, Hedelius F, Pellissier PE, Leprince E, Pujol B, Ponchon T. Unsedated transnasal EGD in daily practice résultats with 1100 consecutive patients. GastrointestEndosc2003;57(2): 198-204

Dutreuil-David N : Adénocarcinome de l'ethmoïde, étude rétrospective de 63 patients. Thèse 3020, Université Victor Ségalen Bordeaux 2, U.F.R. des sciences médicales, Juin 1999

Duvoisin B, Agrifolio A : Prevalence of ethmoid sinus abnormalities on brain CT of asymptomatic adults. Am J Neuroradiol 1989;10(3):599-601.

Elci OC, Akpınar-Elci M, Blair A, Dosemeci M. Occupational dust and the risk of laryngeal cancer in Turkey. Scand J Work Environ Health, 2002, 28, 4: 278-284

Elwood JM. Wood exposure and smoking: association with cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses in British Columbia. Can Med Assoc J. 1981;124(12):1573-7.

Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Semin Cancer Biol, 2002, 12, 6: 421-429

European guidelines on quality criteria for computed tomography, EUR 16262 EN, 1998. <http://www.dr.dk/guidelines/ct/quality/mainindex.htm>

Ferrié J.-C, Martin-Duverneuil N, Dufour X, Klossek J.-M : Place de l'imagerie dans le bilan préthérapeutique et la surveillance post-thérapeutique des tumeurs du massif facial. J Radiol 2008 ;89 :984-97.

Ferrié JC, Fontanel JP, Klossek JM. Imagerie des tumeurs malignes naso-sinusiennes. In XXXVIème Rapport de la société française de carcinologie cervico-faciale : Les tumeurs malignes du massif facial et des cavités naso-sinusiennes. EDK, Paris 2004 :11-18.

Foa V, Cirila PE, Goldberg M. Relation dose-réponse et évaluation quantitative des risques conduite par le SCOEL. Présentation orale, Wood Dust Conference 2006, Strasbourg.

Fontaine B. Industrie du bois. In : Les cancers professionnels, Paireon JC, Brochard P, Le Bourgeois JP, Ruffié P, 2001, Vol 2 : 259-275

Fontana L, Liétin B, Catilina P, Devif C, Féneon B, Martin F, Mom T, Gilain L: Exposition professionnelle aux poussières de bois et cancers naso-sinusiens. Ann OtoLaryngol Chir Cervicofac 2008 ;125 :65-71.

Friberg S, Mattson S. On the growth rates of human malignant tumors: implications for medical decision

making. *J Surg Oncol*. 1997 Aug;65(4):284-97. Review.

George B, Salvan D, Luboinski B, Boissonnet H, Lot G : Tumeurs malignes de l'ethmoïde. Série homogène de 41 cas opérés par voie mixte. *Neurochirurgie* 1997 ;43 :121-124.

Goffart Y, Jorissen M, Daele J, Vander PV, Born J, Deneufbourg JM, et al. Minimally invasive endoscopic management of malignant sinonasal tumours. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000;54: 221

Gonzalez CA, Sanz M, Marcos G, Pita S, Brullet E, Vida F, Agudo A, Hsieh C-C. Occupation and cancer in Spain. *Scand J Work Environ Health*, 1991, 17: 240-247

Goutet, P. Présentation des mesures d'exposition aux poussières de bois réalisées depuis vingt ans par le Laboratoire Interrégional de Chimie de l'Est dans diverses entreprises de l'Est de la France. Communication. Congrès Wood Dust, octobre 2006

Gustavsson P, Jakobsson R, Johnsson H, Lewin F, Norell S, Ratkvist LE. Occupational exposure and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx and oesophagus. A case-control study in Sweden. *Occup Environ Med*, 1998, 55: 393-400

Hagtvedt T, Aaløkken TM, Nøtthellen J, Kolbenstvedt A : A new low-dose CT examination compared with standard-dose CT in the diagnosis of acute sinusitis. *Eur Radiol* 2003 ;13 :976-980.

HAS. Guide méthodologique : comment évaluer à priori un programme de dépistage ? ANAES, mai 2004, 68 p

HAS. Le dossier médical en santé au travail. Recommandations par consensus formalisé d'experts. Janvier 2009. 23 pages.

HAS. Que reste-t-il de la radio standard du massif facial (sinus et face) ? Fiche « Bon usage des technologies médicales », 2008.

Haut Conseil de la Santé Publique. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins. Rapport : gaines de protection à usage unique pour dispositifs médicaux réutilisables : recommandations d'utilisation. 14 décembre 2007. 16 pages.

Havas TE, Motbey JA, Gullane PJ: Prevalence of incidental abnormalities on computed tomographic scans of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114(8):856-9.

Hayes RB, Gerin M, Raatgever JW, de Bruyn A. Wood-related occupations, wood dust exposure, and sinonasal cancer. *Am J Epidemiol*. 1986;124(4):569-77.

Heald D, Berridge M, Muswick G et al. : Nasal biodistribution and pharmacokinetics of an aqueous formulation of triamcinolone acetonide utilizing positron emission tomography (PET) *Ann Allergy Asthma Immunology*, 1997, 78 : 96.

Held P, Breit A: Comparison of CT and MRI in diagnosis of tumors of the nasopharynx, the inner nose and the paranasal sinuses. *Bildgebung* 1994 Sep;61(3):187-96.

Hernberg S, Westerholm P, Schultz-Larsen K, Degerth R, Kuosma E, Englund A, Engzell U, Hansen HS, Mutanen P. Nasal and sinonasal cancer. Connection with occupational exposures in Denmark, Finland and Sweden. *Scand J Work Environ Health*. 1983;9(4):315-26.

Hildesheim A, Dosemeci M, Chan CC, Chen CJ, Cheng YJ, Hsu MM, Chen IH, Mittl BF, Syn B, Levine PH, Chen JY, Brinton LA, Yang CS. Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*, 2001 ; 10 : 1145-1153.

Hojreh A, Czerny C, Kainberger F: Dose classification scheme for computed tomography of the paranasal sinuses. *Eur J Radio* 2005 Oct;56(1):31-37.

- Holmström M, Wilhelmsson B, Hellquist H. Histological changes in the nasal mucosa in rats after long-term exposure to formaldehyde and wood dust. *Acta Otolaryngol* 1989 ; 108 : 274-283
- Hoy N, Takano H, Hyo Y: Particle deposition efficiency of therapeutic aerosols in the human maxillary sinus. *Rhinology* 1989;27(1):17-26.
- IARC Technical Report N°30. Cancer risk from occupational exposure to wood dust. A pooled analysis of epidemiological studies. Demers P and Boffetta P. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer, 1998, 97 p.
- IARC Working Group. Wood dust and formaldehyde. IARC monography on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 62. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer, 1995, 405 p.
- ICRP publication 60 : recommendations of the international commission on radiological protection. Pergamon, Oxford, 1990, p103)
- Innos K, Rahu M, Rahu K, Lang I, Léon D. Wood dust exposure and cancer incidence: a retrospective cohort study of furniture workers in Estonia. *Am J Ind Med*, 2000, 37: 501-511
- International Commission on Radiological Protection : Human respiratory tract model for radiological protection. *Ann ICRP Publ* 1994;66(24):1-3
- INRS: site internet. [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/INRS-FR/\\$FILE/fset.html](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/INRS-FR/$FILE/fset.html)
- Itoh H, Smaldone GC, Swift DL, Wagner HN: Mechanisms of aerosol deposition in a nasal model. *J Aerosol Sci* 1985;16:529-534.
- Iwabuchi Y, Hanamura Y, Ueno K, Fukuda K, Furuta S: Clinical significance of asymptomatic sinus abnormalities on magnetic resonance imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(6):602-4.
- James DS, Lambert WE, Mermier CM, Stidley CA, Chick TW, Samet JM: Oronasal distribution of ventilation at different ages. *Arch Environ Health* 1997;52:118-123.
- Jankowski R, Geogel T, Vignaud JM, Hemmanoui B, Toussaint B, Graff P, Geoffrois L, Henrot P, Kaminsky MC : Endoscopic surgery reveals that woodworker's adenocarcinomas originate in the olfactory cleft. *Rhinology* 2007;45(4):308-314.
- Jeans WD, Gilani S, Bullimore J: The effects of CT scanning on staging of tumours of the paranasal sinuses. *Clin Radiol* 1982;33(2):173-9.
- Jegoux Fr, Ferron Ch, Malard G, Cariou O, Faure A, Beauvillain de Montreuil A : Adénocarcinome de l'ethmoïde : expérience nantaise (80 cas). Place de la résection de la base du crâne par voie trans-faciale. *Ann Otolaryngol Chir cervicofac* 2004;121(4) :213-21.
- Kauppinen TP, Partanen TJ, Hernberg SG, Nickels JI, Luukkonen RA, Hakulinen TR, Pukkala E. Chemical exposures and respiratory cancer among Finnish woodworkers. *Br J Ind Med*, 1993, 50, 2: 143-148
- Keck T, Leiacker R, Klotz M, Lindemann J, Riechelmann H: Detection of particles within the nasal airways during respiration. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:493-497.
- Keck T, Leiacker R, Kuhnemann S, Rettinger G, Lindemann J: Detection of particles within the nasal airways before and after nasal decongestion. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001;26(4):324-8.
- Kennedy DW, Zinreich SJ, Kumar AJ, Rosebaum AE, Johns ME: Physiological mucosal changes within the nose and ethmoid sinus: imaging of the nasal cycle by MRI. *Laryngoscope* 1988;98(9):928-33.



- Keyhani K, Scherer PW, Mozell MM: Numerical simulation of airflow in the human nasal cavity. *J Biomech Eng* 1995;117:253-263.
- Klein RG., Schmezer P, Amelung F, Schroeder H-G, Woeste W, Wolf J. Carcinogenicity assays of wood dust and wood additives in rats exposed by long-term inhalation. *Int Arch Occup Environ Health*, 2001, 74 : 109-118
- Knegt P, Ah-see K, vd Velden LA, Kerrebijn J: Adenocarcinoma of the ethmoid sinus complex: surgical debulking and topical fluorouracil may be the optimal treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:141-146.
- Kondo M, Horiuchi M, Shiga H et al: Computed tomography of malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 1982;50(2):226-31.
- Konen E, Faibel M, Kleinbaum Y, Wolf M, Lusky A, Hoffman C, Eyal A, Tadmor R: The value of the occipitontal (Water's) view in diagnosis of sinusitis: a comparative study with computed tomography. *Clin Radiol* 2000;55:856-860.
- Kraus D.H, Sterman B.M, Levine H.L, Wood B, Tucker H.M, Lavertu P: Factors influencing survival in ethmoid sinus cancer. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*1992;118(4):367-372.
- Laakkonen A, Kyyrönen P, Kauppinen T, Pukkala EI. Occupational exposure to eight organic dusts and respiratory cancer among Finns. *Occup Environ Med*, 2006 (on line)
- Laforest L, Luce D, Goldberg P, Begin D, Gerin M, Demers PA et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. *Occup Environ Med*, 2000, 57: 767-73
- Lamoral Y, Lemahieu SF, Vrielinck L: The role of CT in the diagnosis of adenocarcinoma of the ethmoid. *J Belge Radiol* 1990;73(4):273-7.
- Lancer JM, Jones AS :Flexible fiberoptic rhinolaryngoscopy results of 338 consecutive examinations. *J Laryngol Otol* 1985 ;99(8) : 771-3
- Lanzieri CF, Shah M, Krauss D, Lavertu P: Use of gadolinium-enhanced MR imaging for differentiating mucocoeles from neoplasms in the paranasal sinuses. *Radiology* 1991;178:425-428.
- Laranje JE, Penttila MA, Paakkala et al : Diagnostic value of plain radiographs in chronic maxillary sinusitis :a comparison between radiological and endoscopic findings in 75 patients. *Rhinology* 1992;30:205-215.
- Laraoui Hossini CH, Laraoui Hossini O, Rahhali AE, Verger C, Tripodi D, Caubet A, Curtes JP, Alaoui Yazidi A : Risques respiratoires chez les ouvriers des menuiseries-ébénisteries artisanales. *Rev Mal Respir* 2001 ;18 :615-622.
- Lechevalier P. – Mise en place d'un protocole de surveillance médicale des salariés exposés aux poussières de bois inhalables dans un service interentreprises – Journées d'Automne – Société de Médecine du Travail d'hygiène Industrielle et d'Ergonomie de l'Ouest - 2003
- Leclerc A, Martinez Cortes M, Gerin M, Luce D, Brugere J. Sinonasal cancer and wood dust exposure: results from a case-control study. *Am J Epidemiol.* 1994;140(4):340-9.
- Lee WJ, Baris D, Järholm B, Silverman DT, Bergdahl IA, Blair A. Multiple myeloma and diesel and other occupational exposures in swedish construction workers. *Int J Cancer*, 2003, 107 : 134-138
- Leroux-Robert J: Les cancers de l'ethmoïde chez les travailleurs du bois. *Cahiers d'O.R.L.* 1974 ;9(6) :585-93.
- Leroyer A, Fontaine B, Beuneu A, Dubrulle F, Larroque G, Lemaître L, Frimat P. Etablissement d'une cohorte de salariés exposés aux poussières de bois et mise en place d'un suivi médical. Septembre 2004.60 pages.

## Communication personnelle

Letourneux M, Caillard J.F, Andrieu-Guitrancourt J. Pathologie ORL professionnelle. EMC toxicologie et pathologie professionnelle. 2003, 16535 A10, p. 7-8

Liétin B, Mom T, Avan P et al: Adénocarcinomes de l'ethmoïde : analyse rétrospective des facteurs pronostiques. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2006;123(5) :211-20.

Lipworth BJ, Jackson CM: Safety of inhaled and intranasal corticosteroids : lessons for the new millenium. Drug safety 2000, 23 ( 1 ) : 11 - 33

Llyod GA, Lund VJ, Howard D, Lloyd S: Optimum imaging for sinonasal malignancy. J Laryngol Otol 2000 July 114:557-562

Llyod GA: CT of paranasal sinuses: study of a control series in relation to endoscopic sinus surgery. J Laryngol Otol 1990 Jun;104(6):477-81.

Llyod GA: Magnetic resonance imaging of the nose and paranasal sinuses. J Royal Soc Med 1989;82:84-87.

Lund V.J, Harrison D.F.N: Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. Am. J. Surg. 1988;156:187-190.

Lund VJ, Howard DJ, Lloyd GA, Cheesman AD: Magnetic resonance imaging of paranasal sinus tumors for craniofacial resection. Head Neck 1989 May-Jun;11(3):279-83.

Lund V, Howard DJ, Wei WI. Endoscopic resection of malignant tumors of the nose and sinuses. Am J Rhinol 2007;21:89

Luuduc D, Pineau L, Desbuquois C: L'endoscopie flexible stérilisable, une réalité. HYGIENES 2004;XII(1):70-72

Macbeth R. Malignant disease of the paranasal sinuses. J. Laryngol., 1965, 79: 592-612

Magnavita N, Sacco A, Bevilacqua L, D'Alessandris T, Bosman C. Aesthesioneuroblastoma in a woodmaker. Occup Med, 2003, 53 : 231-234

Marcuccilli A, Perdrix A, Metras E et al: Evaluation des symptômes et de la fonction respiratoire en relation avec les expositions aux poussières de bois dans les ateliers de menuiseries industrielles. Arch Mal Prof 1998 ;59 :305-14.

Maroldi R, Farina D, Battaglia G, Maculotti P, Nicolai P, Chiesa A: MR of malignant nasosinusal neoplasms: frequently asked questions. Eur J Radiology 1997;24:181-190.

Maroldi R, Ravaneli M, Borghesi A, Farina D : Paranasal sinus imaging. Eur J Radiol 2008;66:372-386.

Matos EL, Vilensky M, Mirabelli D, Boffetta P. Occupational exposure and lung cancer in Buenos Aires, Argentina. J Occup Environ Med, 2000, 42, 6 : 653-659

Mayr SI, Hafizovic K, Waldfahrer F, Iro H, Kütting B. Characterization of initial clinical symptoms and risk factors for sinonasal adenocarcinomas: results of a case-control study. Int Arch Occup Environ Health. 2010 Aug;83(6):631-8.

McAllister WH, Lusk R, Muntz HR: Comparison of plain radiographs and coronal CT: scans in infants and children with recurrent sinusitis. AJR 1989;153:1259-1264.

McCutcheon I.E, Blacklock J.B, Weber R.S, De Monte F, Moser R.P, Byers M, Goepfert H: Anterior transcranial resection of tumors of the paranasal sinuses: surgical technique and results. Neurosurg.

1996;38(3):471-480.

Miller BA, Blair A, Reed EJ. Extended mortality follow-up among men and women in a US furniture workers union. *Am J Ind Med*, 1994, 25: 537-549

Moreau JJ, Bessede JP, Heurtebise F et al. Adénocarcinome de l'ethmoïde chez les travailleurs du bois. Etude rétrospective de 25 cas. *Neurochirurgie* 1997; 43:111-7.

Moure EJ, Portmann G. Adénocarcinome de l'ethmoïde. *Rev Laryngol Otol Rhinol*, 1923, 44 : 177-9

Nankivell PC, Pothier DD. Nasal and instrument preparation prior to rigid and flexible nasendoscopy: a systematic review. *J Laryngol Otol*. 2008 Oct;122(10):1024

Newman SP, Moren F, Clarke SW: Deposition pattern of nasal sprays in man. *Rhinology* 1988;26(2):111-20.

Niinimaa V, Cole P, Mintz L: The switching point from oral to oronasal breathing. *Respir Physiol* 1980;42:61-71.

Nunez F, Suarez C, Alvarez I, Losa J, Barthe P, Fresno M: Sinonasal adenocarcinoma: epidemiological and clinico-pathological study of 34 cases. *J Otolaryngol* 1993;22(2):86-90.

Nylander LA, Dernent JM: Carcinogenic effects of wood dust: review and discussion. *Am J Ind Med*. 1993;24(5):619-47

Ojajärri A, Partanen TJ, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, Kauppinen T, Kogevinas M, Porta M, Vainio HU, Wederpass E, Wessling CH. Occupational exposures and pancreatic cancer : a meta-analysis. *Occup Environ Med*, 2000, 57 : 316-324.

Pairon JC, Brochard P, Le Bourgeois JP, Ruffié P. Les cancers professionnels. Tome II. Chapitre 59 : L'industrie du bois. Paris. Ed. Margaux Orange, 2000, 259-275.

Pan SY, Ugnat A-M, Mao Y. Occupational risk factor for brain cancer in Canada. *J Occup Environ Med*, 2005, 47, 7: 704-717

Partanen T, Kauppinen T, Luukkonen R, Hakulinen T, Pukkala E. Malignant lymphomas and leukemias, and exposure in the wood industry: an industry-based case-referent study. *Int Arch Occup Environ Health*, 1993, 64: 593-596

Pennington AK, Ratcliffe JH, Wilson CG, Hardy JG: The influence of solution viscosity on nasal spray: deposition and clearance. *International journal of pharmaceutics*, 1998; 43: 221 – 224.

Percodani J, Rose X, Folia M, Woisard V, Uro-Coste E, Pessey JJ, Serrano E. Les adénocarcinomes de l'ethmoïde : à propos de 46 patients. *F ORL* 2005 ; 89:146-54.

Pesch B, Pierl CB, Meier M, Lepentsiotis V, Schulze J, Wolf J, Bruening T. Exposition à des poussières de bois inhalables et à des agents chimiques en relation avec un adénocarcinome nasal. Résultats d'une étude cas-témoins menée dans l'industrie allemande. Présentation orale, Wood Dust Conference 2006, Strasbourg.

Petit P, Vivarrat-Perrin L, Champsaur P et al: Radiological follow-up of inverted papilloma. *Eur Radiol* 2000;10:1184-1189.

Pollan M, Lopez-Abente G. Wood-related occupations and laryngeal cancer. *Cancer Detect Prev*, 1995, 19: 250-257

Ransom JH, Kavelkk. Diagnostic fiberoptic rhinolaryngoscopy. *KansMed* 1989 Apr;90(4): 105-8,115

Rasch C, Keus R, Pameijer F et al : The potential impact of CT-MRI matching on tumor volume delineation in

advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(4):841-848.

Rasmussen TR, Andersen A, Pedersen OF : Particle deposition in the nose related to nasal cavity geometry. *Rhinology* 2000;38(3):102-107.

Rodriguez J. Stratégie du dépistage des cancers ORL dus aux poussières de bois. IVème journée de recherche en médecine du travail. *Arch Mal Prof* 1998;59(3):176-180.

Roux F.X, Pages J.C, Nataf F, Devaux B, Laccourreye O, Menard M, Brasnu D : Les tumeurs malignes ethmoïdo-sphénoïdales : Cent trente cas ; étude rétrospective. *Neurochirurgie* 1997 ;43 :100-110.

Roux FX, Behm E, Page P, Laccourreye O, Pages JC, Brasnu D : Adenocarcinoma of the ethmoid sinus. Epidemiologic data. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2002 ;119(5) :271-80.

Rusea D, Rusea B. Considérations sur les niveaux d'expositions aux poussières de bois dans les industries de premières transformations. Présentation orale, Wood Dust Conference 2006, Strasbourg.

Schwaab G, Julieron M, Janot F. Epidémiologie des cancers du massif facial supérieur. *Neurochirurgie*, 1997, 43 : 61-63

Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Wood dust, decembre 2003.

Shah J.P, Kraus D.H, Arbit E, Galicich J.H, Strong E.W: Craniofacial resection for tumors involving the anterior skull base. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1992;106:387-393.

Shimizu H, Hozawa J, Saito H, Murai K, Hirata H, Takasaka T, Togawa K, Konno A, Kimura Y, Kikuchi A, et al. Chronic sinusitis and woodworking as risk factors for cancer of the maxillary sinus in northeast Japan. *Laryngoscope*. 1989 Jan;99(1):58-61.

Sievers KW, Greess H, Baum U, Dobritz M, Lenz M: Paranasal sinuses and nasopharynx CT and MRI. *Eur J Radiology* 2000;33:185-202.

Singh V, Brockbank M-J, Todd G-B. Flexible transnasal endoscopy : is local anesthetic necessary ? *J Laryngol Otol* 1997 ; 111 : 616-18

Sohaib SA, Peppercorn PD, Horrocks JA, Keene MH, Kenyon GS, Reznick RH: The effect of decreasing mAs on image quality and patient dose in sinus CT. *Br J Radiol* 2001;74:157-161.

Som PM, Dillon WP, Fullerton G, Zimmerman R, Rajagopalan B, Marom Z: Chronically obstructed sinonasal secretions: observations on T1 and T2 shortening. *Radiology* 1989;172:515-20.

Som PM, Dillon WP, Sze G, Lidov M, Biller H, Lawson W: Benign and malignant sinonasal lesions with intracranial extension: differentiation with MR imaging. *Radiology* 1989;172:763-66.

Som PM, Lawson W, Biller H, Lanzieri C: Ethmoid sinus disease: CT evaluation in 400 cases. Part I. Nonsurgical patients. *Radiology* 1986;159:591-97.

Som PM, Shapiro MD, Biller HF, Sasaki C, Lawson W : Sinonasal tumors and inflammatory tissues :differentiation with MR imaging. *Radiology* 1988 Jun;167(3):803-8.

Stellman SD, Demers PA, Colin D, Boffetta P. Cancer mortality and wood dust exposure among participant in the American Cancer Society Cancer Prevention Study-II (CSP-II). *Am J Ind Med*, 1998, 34: 229-137

Stoll D, Bébéar JP, Truilhé Y, Darrouzet V, David N : Les adénocarcinomes de l'ethmoïdes : étude rétrospective de 76 patients. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 2001 ;122 :21-24.

Sumer, 2003, Poussières de bois (Q.443), documents obtenus auprès de la Direction Régionale du Travail, de l'Emploi et de la Main d'Œuvre d'Ile-de-France.

Svane-Kudsen V, Jorgensen KE, Hansen O, Lindgren A, Marker P: Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses : a series of 115 patients. *Rhinology* 1998;36(1):12-4.

Sy A, Marandas P, Hartl F, Janot F, Julieron M, Kolb F, Leridant AM, Mamelle G, Faivre S, Schilf A, Luboinski B : Les adénocarcinomes de l'ethmoïde, à propos d'une série de 76 patients traités à l'Institut Gustave Roussy de 1983 à 1999. In XXXVIème Rapport de la société française de carcinologie cervico-faciale : Les tumeurs malignes du massif facial et des cavités naso-sinusiennes. Fontanel JP, Klossek JM. EDK, Paris 2004 :31-40.

Szadkowska-Stanczyk, Szymczak W. Nested case-control study of lung cancer among pulp and workers in relation to exposure to dusts. *Am J Ind Med*, 2001, 39, 6: 547-556

Tanaka I, Haratake J, Horie A, Yoshimura T. Cumulative toxicity potential of hardwood dust and sidestream tobacco smoke in rats by repeated inhalation. *Inhal Toxicol* 1991 ; 3 : 101-112.

Tian ZF, Inthavong K, Tu JY : Deposition of inhaled wood dust in the nasal cavity. *Inhal Toxicol* 2007;19:1155-65.

Tiwari R, Hardillo JA, Tobi H, Mehta D, Karim ABMF, Snow G: Carcinoma of the ethmoid: results of treatment with conventional surgery and post operative radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:401-5.

Tripodi D, Quémener S, Renaudin K, Ferron C, Malard O, Guisle-Marsollier I, Sébille-Rivain V, Verger C, Géraut C, Gratas-Rabbia-Ré C. Gene expression profiling in sinonasal adenocarcinoma. *BMC Med Genomics*. 2009 Nov 10;2:65.

Trotoux J, Halimi Ph : L'imagerie moderne en ORL. Rapport de la SFORL et de Chirurgie cervico-faciale, Edition Arnette, Paris, 1994 :p5-16, p201-234.

Urso C, Ninu MB, Franchi A, Paglierani M, Bondi R: Intestinal-type adenocarcinoma of the sinonasal tract: a clinicopathologic study of 18 cases. *Tumori* 1993;79:205-210.

Valente G, Mamo C, Bena A et al : Prognostic significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in sinonasal carcinomas. *Hum Pathol* 2006;37:391-400.

Van Tuyl R, Gussack G.S: Prognostic factors in craniofacial surgery. *Laryngoscope* 1991;101(3):240-244.

Vaughan TL, Davis S. Wood dust exposure and squamous cell cancers of the upper respiratory tract. *Am J Epidemiol*. 1991;133(6):560-4.

Vaughan TL, Stewart PA, Teschke K, Lynch CF, Swanson GM, Lyon JL, Berwick M. Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occup Environ Med* 2000 ; 57 : 376-384.

Vergez S, Nadeau S, Percodani J, Rose X, Pessey J.J, Serrano E. Réflexions à propos de la chirurgie des tumeurs malignes rhinosinusiennes par voie endoscopique endonasale. In « La chirurgie minimale invasive » EDK Ed. 2008 : 183

Vergnolles V, Bessède JP, Roux J, Labrousse F, Orsel S, Moreau JJ: Adénocarcinomes de l'ethmoïde : étude histopathologique et recherche de facteurs pronostiques sur une série de 42 cas. In XXXVIème Rapport de la société française de carcinologie cervico-faciale : Les tumeurs malignes du massif facial et des cavités naso-sinusiennes. Fontanel JP, Klossek JM. EDK, Paris 2004 :21-24.

Vincent R, Grzebyk M, Kauppinen T, Iukkonen T, Kauppinen A, Welling Occupational exposure to wood dust in France. *Woodex* 2004, 22 p

- Vlajnac HD, Marinkovic JM, Sipetic SB, Andrejic D. Case-control study of oropharyngeal cancer. *Cancer Detection and Prevention*, 2006, 30: 152-157.
- Wang SM, Inthavong K, Wen J, Tu JY, Xue CL : Comparison of micron- and nanoparticle deposition patterns in a realistic human nasal cavity. *Resp Phys Neurobiol* 2009;166:142-151.
- Weber R, Keerl R, Radziwill R, Schick B, Jaspersen D, Dshambazov K, Mlynski G, Draf W: Videoendoscopic analysis of nasal steroid distribution. *Rhinology* Jun 2001, 37 ( 2 ) : 69 - 73.
- Wilhelmsson B, Lundh B, Drettner B, Stenkvist B. Effects of wood dust exposure and diethylnitrosamine. A pilot study in Syrian golden hamsters. *Acta Otolaryngol* 1985 ; 99 : 160-171.
- Wilhelmsson B, Lundh B. Nasal epithelium in woodworkers in the furniture industry. A histological and cytological study. *Acta Otolaryngol* 1984;98:321-34.
- Wilson, J.M.G., Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies. World Health Organization. Cahier de Santé Publique No 34, 1970, 181 p
- Wolf J, Schmezer P, Fengel D, Schroeder HG, Scheithauer H, Woeste P: The role of combination effects on the etiology of malignant nasal tumours in the wood-working industry. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;535:1-16.
- Yang XR, Diehl S, Pfeiffer R, Chen CJ, Hsu WL, Dosemeci M, Cheng YJ, Sun B, Goldstein AM, Hildesheim A and the Chinese and American Genetic Epidemiology of NPC study team. Evaluation of risk factors for nasopharyngeal carcinoma in high-risk nasopharyngeal carcinoma families in Taiwan. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention* 2005 ; 14 : 900-905.
- Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol*, 2002, 12, 6: 421-429
- Zarnitz P. Guidelines for Performing Fiberoptic Flexible Nasal Endoscopy and nasopharyngolaryngoscopy on adults. *ORL Head and Neck Nursing* 2005,23(2) : 13-18
- Zinreich SJ, Kennedy DW, Kumar AJ, Rosebaum AE, Arrington JA, Johns ME: MR imaging of normal nasal cycle: comparison with sinus pathology. *J comput Assist Tomograph* 1988;12:1014-1019.
- Zwartz GJ, Guilmette RA : Effect of flow rate on particle deposition in a replica of a human nasal airway. *Inhal Tox* 2001;13:109-127.

## CONCLUSION

Ce rapport de demande de labellisation de recommandations médicales reprend les motifs du choix du thème travaillé, motifs qui reposent sur la forte demande sociale actuelle concernant les cancers professionnels (le cancer naso-sinusien dû aux poussières de bois se situant au deuxième rang des cancers professionnels indemnisés, derrière ceux dus à l'amiante).

Ces recommandations sont destinées principalement aux médecins du travail, aux médecins ORL et aux médecins généralistes qui interviennent dans le suivi médical des travailleurs du bois, pendant ou après leur activité professionnelle en application des réglementations du code du travail et du code de la sécurité sociale.

Elles concernent l'activité de prévention primaire des médecins du travail en milieu de travail et la stratégie de dépistage des adénocarcinomes naso-sinusiens des travailleurs du bois pour l'ensemble des praticiens concernés.

Les recommandations ont été rédigées par des représentants de cinq sociétés savantes selon la méthode de consensus formalisé d'experts dans sa version longue.

En l'absence de recommandations scientifiques émises sur cette question au niveau national ou international, et en raison du faible nombre de publications concernant le dépistage de ce type de cancer, les recommandations finales sont de faible grade (résumé de la synthèse bibliographique en annexe 14).

Elles s'accompagnent d'outils pratiques (fiche médicale destinée aux cliniciens (annexe 2 des recommandations), document d'information sur les risques liés aux poussières de bois (document INRS, annexe 1 des recommandations), fiche d'information sur la nasofibroscopie pour les travailleurs du bois (annexe 3 des recommandations)) et de recommandations d'évaluation.

Les recommandations sont émises pour une durée de cinq années à dater de leur date de diffusion.

## **Annexes**



## Annexe 1 : Rappel anatomique.

*Lors de la description de l'organe naso-sinusal il est habituel de distinguer et de décrire distinctement les cavités nasales et les cavités annexes appendues aux cavités nasales que sont les cavités sinusiennes (par côté) : le sinus frontal, ethmoïdal, maxillaire et sphénoïdal.*

*Les cavités nasales sont séparées par le septum nasal et s'étendent des orifices narinaux en avant jusqu'aux orifices choanaux en arrière. Leurs limites sont :*

*en haut le toit des fosses nasales de l'avant vers l'arrière : la face inférieure des os propres du nez, l'os ethmoïdal constitué à cet endroit par la lame criblée, longue et mince para-sagittale, se terminant en arrière par une lame osseuse venant se souder avec la partie la plus antérieure du corps du sphénoïde (l'épine ethmoïdale) (figures 1 et 4).*

*En arrière de haut en bas on retrouve : la face antérieure du sphénoïde dans le recessus ethmoïdo-sphénoïdal surplombant l'orifice choanal.*

*En bas le plancher de la fosse nasale constitué de l'arrière vers l'avant de la face supérieure du voile du palais puis de la lame horizontale du palatin et enfin du processus palatin du maxillaire supérieur.*

*Médialement la fosse nasale est séparée de son homologue controlatéral par le septum nasal (figures 1 et 2),*

*Latéralement la fosse nasale est limitée par une paroi supportant la présence et parfois l'insertion des structures turbinales (ou cornets) : la paroi turbinale (figures 1 et 3). Cette paroi est constituée de bas en haut : par le cornet inférieur, dont l'insertion se situe sur la cloison inter-sinuso-nasale (séparant la fosse nasale du sinus maxillaire). Il forme un auvent délimitant une région appelée méat inférieur dans lequel débouche le canal lacrymo-nasal. Au-dessus, le cornet moyen, dont l'insertion se situe sur la base du crâne séparant la fosse nasale proprement dite de l'intérieur de la masse latérale de l'ethmoïde correspondante. Son bord libre (bord inférieur) forme un auvent délimitant une région appelée méat moyen dans lequel s'abouche les orifices de drainage de toutes les cellules ethmoïdales antérieures. Plus haut et en arrière, le cornet supérieur, dont l'insertion est sur la base du crâne et dont l'auvent délimite le méat supérieur dans lequel s'ouvre les cellules ethmoïdales postérieures (figure 4).*

*Les fosses nasales sont donc en relation avec le contenu des masses latérales qu'au travers des orifices des cellules ethmoïdales en passant par les méats moyens et supérieurs.*

*L'os ethmoïdal est impair, constitué d'une structure médiane, la lame perpendiculaire de l'ethmoïde participant à la constitution du septum osseux séparant les deux fosses nasales. Cette structure médiane est entourée de chaque côté des lames criblées (figure 1) participant à la constitution du toit de chaque fosse nasale et laissant le passage aux filets olfactifs. Cet os est latéralement aux lames criblées constitué des masses latérales de l'ethmoïde creusées chacune de cavités aériennes (les cellules ethmoïdales) et constituant les sinus ethmoïdaux proprement dit (ou labyrinthe ethmoïdal). Chacun de ces sinus est composé d'un nombre variable de cellules ethmoïdales par côté et par individu.*

*Les limites de chaque sinus ethmoïdal sont :*

*en haut le toit de l'ethmoïde constitué en avant de la face inférieure de l'os frontal (face postérieure de l'épine nasale du frontal, face inférieure du sinus frontal et partie médiale des jugum cérébraux) (figures 3 et 4)*

en dehors (ou latéralement), en avant la face médiale de l'unguis suivi vers l'arrière de la lame papyracée formant ainsi la paroi interne de l'orbite et plus en arrière, le processus sphénoïdal du palatin (figure 2 et 3).

En bas la limite est un plan fictif passant par le bord libre du cornet moyen à peu près horizontal qui surplombe le dos du cornet inférieur (figures 1 et 3)

Médialement la limite est la face latérale de la lame des cornets supportant l'insertion des cornets moyen et supérieur (figure 4)

Il est donc clair que l'os ethmoïdal participe à la constitution des parois des fosses nasales par la lame perpendiculaire, les lames criblées et leur prolongement postérieur, les faces médiales et inférieures des masses latérales (ou labyrinthes ethmoïdaux ou sini ethmoïdaux). Or dans le discours des cliniciens il est entendu que c'est cette partie de l'os ethmoïdal (c'est-à-dire la masse latérale) qui était jusqu'à présent considéré comme le point de départ de l'adénocarcinome de l'ethmoïde, sous-entendant qu'il se développait à partir de l'intérieur de ses masses latérales.

**Figure 1 : Coupe frontale TDM non injectée**

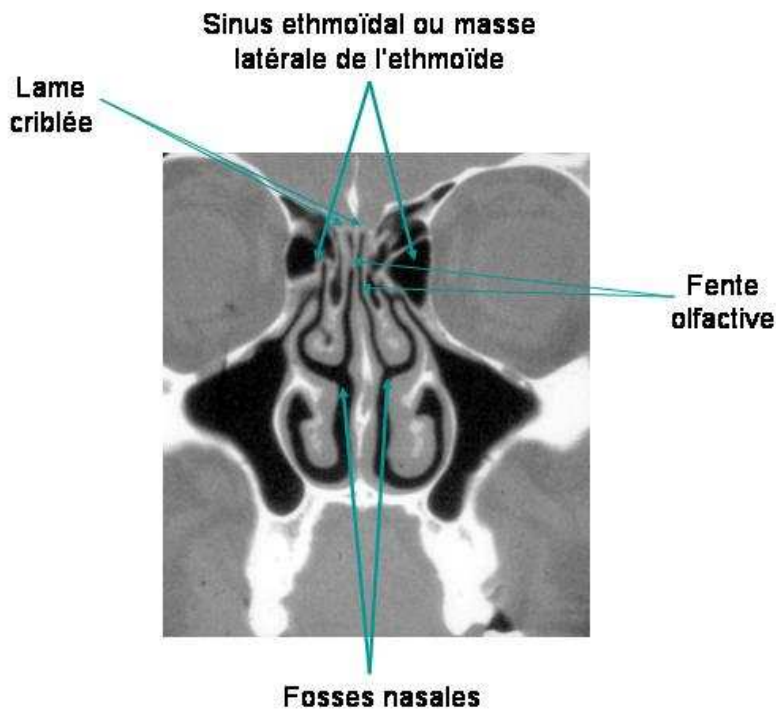


Figure 2 : coupe horizontale TDM non injectée

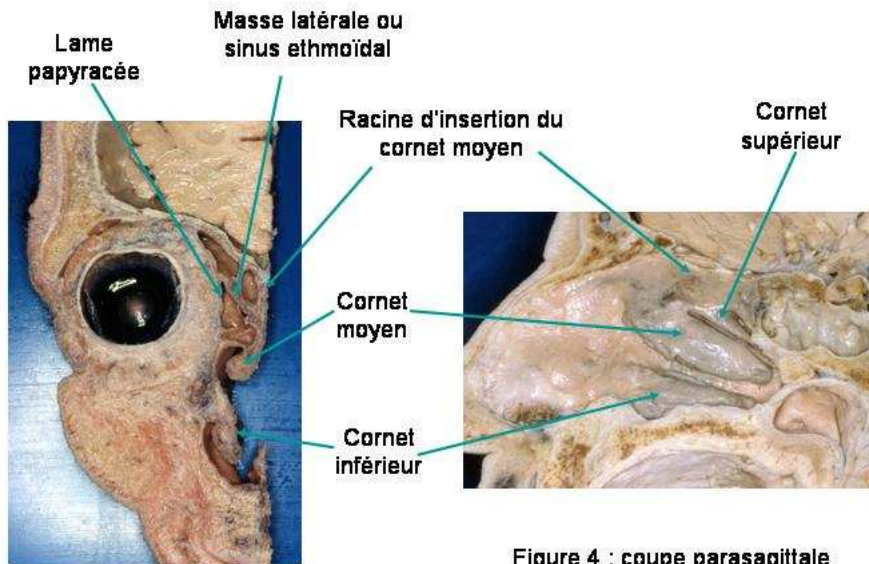
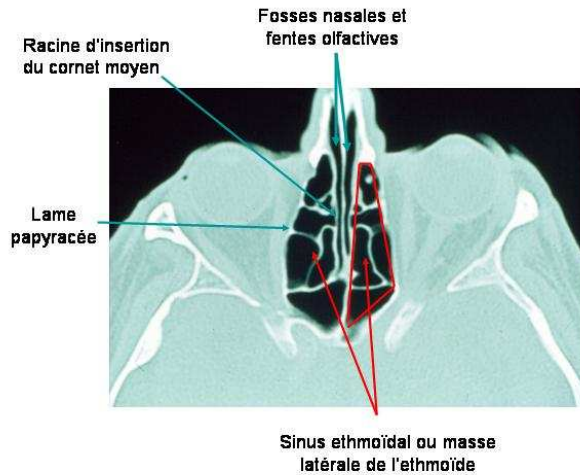


Figure 3 : coupe frontale

Figure 4 : coupe parasagittale côté droit

### Justification syntaxique

*Les avis d'experts et les données publiées récentes (Jankowski, Rhinology 2007) tendent à penser que l'adénocarcinome se développe préférentiellement sur les faces exo-sinusiennes de la masse latérale de l'ethmoïde et sur les parois de la fente olfactive, qui sont par ailleurs les zones préférentielles de dépôt des particules inférieures à 10 µm (cf infra). Il s'agit en pratique de la lame des cornets (cornets moyens, supérieurs et racine d'insertion), de la face*

*exo-sinusienne des cellules ethmoïdales au niveau du méat moyen, de la muqueuse en regard de la lame criblée et du septum en regard de la lame des cornets.*

Pour assurer une homogénéité dans les recommandations (la littérature utilisant des termes variés) et pour permettre une meilleure compréhension du lecteur, il sera donc fait mention dans le texte **d'adénocarcinome naso-sinusien** et non strictement d'adénocarcinome de l'ethmoïde qui pourrait sous-entendre la genèse de la lésion uniquement à l'intérieur du sinus ethmoïdal.

Cette dénomination est proche de la terminologie médico-légale du tableau français des maladies professionnelles.

Annexe 2 : Groupe de pilotage (phases 1 et 2).

<b>Société savante</b>	
Société Française de Cancérologie	Docteur Danielle BAGARRY-LIEGEY Marseille
	Docteur Alain PREVOST Reims
Société Française de Médecine du Travail	Professeur Françoise CONSO Paris V <b>(président du GP)</b>
	Docteur Robert GARNIER Paris VII
	Docteur Peggy KRIEF Paris V <b>(chef de projet)</b>
	Docteur Ariane LEROYER CHU de Lille
	Docteur Jean-Claude LENORMAND CHU de Lyon
Société Française d'ORL	Professeur Béatrix BARRY Paris VII
	Docteur Ludovic de GABORY CHU de Bordeaux

Annexe 3 : Groupe de cotation (phase 1).

<b>Institutions d'appartenance</b>	<b>Participants du groupe de cotation (GC)</b>
Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS)	Docteur Bertille ROCHE- APAIRE Paris
Institut de Veille Sanitaire (InVS) CIRE Nord Pas de Calais	Docteur Karine LIGIER Lille
Régime Social des Indépendants (RSI)	Docteur Aude -Emmanuelle DEVELAY Paris
Société Française de Médecine du Travail	Docteur Liliane BOITEL CISME Paris
	Professeur Jean-Claude PAIRON Paris XII
	Professeur Christophe PARIS Inserm et CHU Nancy
	Professeur Christian VERGER CHU Rennes
Société Française d'ORL	Docteur Philippe BOUDARD CHU Bordeaux
	Docteur Jacques DUCLOS CHU Lyon
	Professeur Dominique STOLL CHU Bordeaux

Annexe 4 : Résultats des cotations (phase 1).

Item des propositions	Cotateurs	L	Q	M	K	N	J	R	O	S	P	Médiane	
Etat des connaissances	1	9	9	7	9	5	8	9	8	9	9	9	
	2	9	9	7	9	7	9	7	8	9	9	9	
	3	9	9	3	9	9	7	7	7	9	9	9	
	4	9	9	6	5	3	3	4	7	9	9	6,5	
	5	9	9	3	7	5	8	8	8	8	9	9	8
	6	9	9	7	9	9	8	8	6	9	9	9	9
	7	9	9	7	6	9	9	9	6	1	9	9	9
	8	9	9	8	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	9	5	9	8	9	9	6	9	7	9	8	8	8,5
	10	8	9	5	9	6	8	9	6	9	7	7	8
	11	8	9	9	9	9	8	9	7	9	8	8	9
Recommandations sur la prévention primaire – rôle du médecin du travail	12	9	9	9	9	9	9	9	8	9	7	9	
	13	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	9	
Recommandations sur le dépistage au cours de la vie professionnelle	14	9	9	8	9	9	9	5	8	9	8	9	
	15	9	9	8	9	9	9	9	9	5	8	9	
	16	5	9	9	9	7	8	9	7	9	1	8,5	
	17A	4	1	4	3	2	3	1	8	5	9	3,5	
	17B	8	9	1	3	7	7	1	6	5	4	5,5	
17C	4	1	4	7	2	9	1	4	5	8	4		
17D	8	9	1	3	8	3	8	3	7	2	5		
Recommandations sur la SPP	18	9	9	4	9	9	9	9	7	9	9	9	
Recommandations sur les perspectives	19	9	9	9	6	5	8	9	8	9	8	8,5	
	20	9	9	9	8	9	9	9	9	9	8	9	
	21	9	9	9	9	9	9	9	8	9	9	9	

Tableau 1 : Résultats de l'analyse des cotations des 1<sup>ères</sup> propositions de recommandations pour chaque cotateur et médiane pour chaque proposition

Item des propositions	Cotateurs											Médiane
	L	Q	M	K	N	J	R	O	S	P		
<b>Etat des connaissances</b>	1	9	9	7	9	9	9	9	9	9	9	9
	2	9	7	8	9	8	9	9	8	9	9	9
	3	9	9	8	9	9	9	9	9	9	9	9
	4	8	9	7	9	7	9	9	9	9	9	9
	5	8	9	6	9	9	9	9	7	9	9	9
	6	9	9	9	8	9	9	9	8	9	9	9
	7	9	9	6	9	7	9	9	8	9	9	9
	8	9	9	8	9	9	9	7	9	9	9	9
	9	9	9	8	9	8	9	9	7	9	9	9
	10	9	9	7	9	9	9	9	9	9	9	9
	11	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	12	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	13	9	9	4	9	9	5	9	8	9	9	9
	14	9	9	8	9	8	9	9	9	9	9	9
	15	9	9	9	9	9	5	9	8	9	9	9
<b>Recommandations sur la prévention primaire – rôle du médecin du travail</b>	16	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	17	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9
	18	8	9	8	8	9	9	9	9	9	9	9
<b>Recommandations sur le dépistage au cours de la vie professionnelle</b>	19	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	20	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	21	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	22	8	7	9	9	9	5	5	9	9	9	9
	23	9	5	6	8	9	9	9	7	5	9	8,5
<b>Recommandations sur la SPP</b>	24	9	9	6	9	9	9	9	9	9	9	9
<b>Recommandations sur les perspectives</b>	25	9	9	6	9	8	9	9	8	9	9	9
	26	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	27	8	9	7	8	5	9	9	9	9	9	9

Tableau 2 : Résultats de l'analyse des cotations des 2<sup>èmes</sup> propositions de recommandations pour chaque cotateur et médiane pour chaque proposition



Item des propositions		Cotateurs										Médiane
		L	Q	M	K	N	J	R	O	S	P	
Etat des connaissances	1	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	2	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9	9
	3	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	4	9	9	9	9	7	9	9	9	9	9	9
	5	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	6	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	7	9	9	8	9	8	9	9	9	9	9	9
	8	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9	9
	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	11	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	12	9	9	9	9	9	8	9	8	9	9	9
	13	9	8	9	8	9	8	9	9	9	9	9
	14	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9
Recommandations sur la prévention primaire – rôle du médecin du travail	15	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	16	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	17	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	18	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Recommandations sur le dépistage au cours de la vie professionnelle	19	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	20	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9	9
	21	9	8	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	22	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9
	23	9	9	9	8	9	9	9	9	9	9	9
	24	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9	9
Recommandations sur la SPP	25	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	26	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9
	27	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9	9
	28	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	29	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9
	30	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9
	31	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Recommandations sur les perspectives	32	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9	9
	33	9	9	9	8	9	9	9	9	9	9	9
	34	9	9	9	8	9	9	9	9	9	9	9
Fiche clinique	9	9	9	9	9	7	9	9	9	9	9	

Tableau 3 : Résultats de l'analyse des cotations des 3<sup>èmes</sup> propositions de recommandations pour chaque cotateur et médiane pour les propositions modifiées sur le fond

Annexe 5 : Taux de participation au groupe de lecture (phase 1).

<b>Participants GL</b>	<b>Participation acceptée</b>	<b>Participation effective</b>
Total médecin du travail	54	38
Total médecin inspecteur du travail	8	7
Total médecin généraliste	8	5
Total médecin inspecteur de santé publique	3	1
Total médecin de santé publique	6	3
Total ORL	3	3
Total oncologue radiothérapeute	4	2
Total radiologue	2	1
<b>Total médecins</b>	<b>88</b>	<b>60</b>
Total partenaires sociaux	10	4
Total ingénieurs	7	2
Total "Autres"	2	0
<b>Total non médecins</b>	<b>19</b>	<b>6</b>
<b>Total général</b>	<b>107</b>	<b>66</b>
<b>Taux de participation</b>	<b>62 %</b>	

Annexe 6 : Groupe de lecture (phase 1)

Catégories de participants GL	Liste nominative
Médecins du travail (praticiens, médecins HU et médecins d'institution de prévention)	Pr AMEILLE Jacques (IdF) Pr BERGERET Alain (Lyon) Dr BOUDIN Jacques (Tergnier, 02) Dr BRACONNIER Françoise Pr CAILLARD Jean-François (Rouen) Dr CANONNE Jean-François Dr CESBRON Eric (Angers) Pr CHAMOUX Alain (Clermont-Ferrand) Pr CHOUDAT Dominique (IdF) Dr COTHEREAU Catherine (IdF) Dr DUPAS Dominique (Nantes) Dr DUPUPET Jean-Luc (MSA) Dr EVANO Christine (Vertou, 44) Dr FAUPIN Françoise (IdF) Dr FONTAINE Bernard (Lille) Pr FRIMAT Paul (Lille) Dr GAUTREAU Marie (St J. d'Angely, 17) Dr GEHANNO Jean-François (Rouen) Dr GROSSIN Cécile (St H. de Riez, 85) Dr GUEN Nathalie (Avignon, 84) Dr HAHN Chantal (Oullins, 69) Dr LAPLAINE Jean-Rémy (Sainte, 17) Pr LETOURNEUX Marc (Caen) Dr MAHIEU Bernard (Ceret, 66) Dr NISSE Catherine (Lille) Dr ORST Ioana (Nice) Dr PITTILLONI Antoinette (Nice) Dr POHREN Christian (Grenoble) Dr POTREAU Michèle La Riche, 37) Dr ROOS Frédérique (INRS) Dr SARI-MINODIER Irène (Marseille) Dr SIANO Bernard (INRS) Dr SOUQUES Martine (IdF) Dr STERDYNIK Jean-Michel (IdF) Dr TOURNEMINE Jean-Philippe Dr VAISSIERE Monique (Béziers) Dr VERSTREPEN Séverine (Rochefort) Dr ZYLBERBERG Jean-Louis (IdF)
Médecins inspecteurs du travail et de la main d'oeuvre	Dr FUMERY Jean-Louis (Marseille) Dr JACQUET Françoise (Lyon) Dr LARCHE-MOCHEL Monique (IdF) Dr MAILLARD Marie-Claude (Quimper) Dr MALADRY Patricia (IdF) Dr MARESCAUX Laurence (Vannes) Dr SANDRET Nicolas (IdF)
Médecins généralistes	Pr ATTALI Claude (IdF) Dr AZOYAN Philippe Dr CARLIER Patrick Pr ROUGERON Claude (Anet, 28) Dr SELLERIER Anne Marie

Médecins de santé publique	Dr CARTON Matthieu (IdF) Pr GOLDBERG Marcel (IdF) Dr LAURE Patrick
Médecin inspecteur de santé publique	Dr MATHIS Didier
Médecins ORL	Dr BRUGERE Jacques (IdF) Dr FACON Frédéric Pr SERRANO Elie (Toulouse)
Médecins oncologues et/ou radiothérapeutes	Dr ALTSCHULER Claudine Dr MAILLARD Sophie (Reims)
Radiologue	Dr PIEKARSKI Jean-Daniel (IdF)
Partenaires sociaux	Mr COSSET Alain (CFDT, salarié, CTNF) (Avrille, 49) Mr DONNE (fédération du bâtiment) (Sablons, 33) Mr COUTROT Dominique (expert, UIB, UIPP, CTNF) (IdF) Mr COULON Roland (CFE-CGC) (La Pommeraye, 49)
Ingénieurs de recherche et de prévention	Mr CERTIN Jean-François (CRAM) Mme FEVOTTE Joëlle (Lyon)

Annexe 7 : Réponses du groupe de lecture (phase 1) exprimées en pourcentage d'accord, de désaccord et de doute pour chaque recommandation.

Numéro des recommandations		Accord	Désaccord	Doute	
<b>Etat des connaissances</b>	1	Sur la forme	97%	3%	0%
		Sur le fond	100%	0%	0%
	2	Sur la forme	86%	14%	0%
		Sur le fond	95%	5%	0%
	3	Sur la forme	98%	2%	0%
		Sur le fond	98%	2%	0%
	4	Sur la forme	88%	12%	0%
		Sur le fond	95%	5%	0%
	5	Sur la forme	91%	9%	0%
		Sur le fond	97%	3%	0%
	6	Sur la forme	91%	6%	3%
		Sur le fond	95%	2%	3%
	7	Sur la forme	86%	9%	5%
		Sur le fond	91%	5%	4%
	8	Sur la forme	92%	6%	2%
		Sur le fond	94%	5%	1%
	9	Sur la forme	83%	14%	3%
		Sur le fond	95%	2%	3%
	10	Sur la forme	86%	11%	3%
		Sur le fond	92%	5%	3%
	11	Sur la forme	95%	3%	2%
		Sur le fond	98%	0%	2%
	12	Sur la forme	82%	15%	3%
		Sur le fond	91%	6%	3%
	13	Sur la forme	83%	12%	5%
		Sur le fond	85%	11%	4%
	14	Sur la forme	86%	11%	3%
		Sur le fond	88%	9%	3%
	15	Sur la forme	83%	14%	3%
		Sur le fond	82%	15%	3%

Numéro des recommandations			Accord	Désaccord	Doute
<b>Recommandations sur la prévention primaire – rôle du MdT</b>	16	Sur la forme	91%	8%	1%
		Sur le fond	97%	2%	1%
	17	Sur la forme	86%	9%	5%
		Sur le fond	88%	8%	4%
	18	Sur la forme	86%	9%	5%
		Sur le fond	86%	9%	5%
<b>Recommandations sur le dépistage au cours de la vie professionnelle</b>	19	Sur la forme	83%	14%	3%
		Sur le fond	92%	5%	3%
	20	Sur la forme	94%	3%	3%
		Sur le fond	95%	2%	3%
	21	Sur la forme	91%	5%	4%
		Sur le fond	89%	6%	5%
	22	Sur la forme	85%	11%	4%
		Sur le fond	88%	8%	4%
	23	Sur la forme	70%	24%	6%
		Sur le fond	68%	27%	5%
<b>Recommandations sur la SPP</b>	24	Sur la forme	85%	12%	3%
		Sur le fond	85%	14%	1%
<b>Recommandations sur les perspectives</b>	25	Sur la forme	97%	3%	0%
		Sur le fond	97%	3%	0%
	26	Sur la forme	89%	11%	0%
		Sur le fond	97%	3%	0%
	27	Sur la forme	92%	6%	2%
		Sur le fond	95%	3%	2%
<b>Fiche médecin traitant</b>		Sur la forme	74%	23%	3%
		Sur le fond	85%	12%	3%
<b>Fiche médecin du travail</b>		Sur la forme	74%	24%	2%
		Sur le fond	86%	11%	3%

Annexe 8 : Groupe de cotation (phase 2).

<b>Institutions d'appartenance</b>	<b>Participants du groupe de cotation (GC)</b>
Régime Social des Indépendants (RSI)	Docteur Bertille ROCHE-APAIRE Paris
Registre des cancers de Lille et de sa région GCS CRRC	Docteur Karine LIGIER Lille
Collège d'imagerie et de recherche en ORL (CIREOL)	Docteur Nadine MARTIN- DUVERNEUIL Paris
Société Française de Médecine du Travail	Docteur Liliane BOITEL CISME Paris
	Professeur Jean-Claude PAIRON Paris XII
	Professeur Christophe PARIS Inserm et CHU Nancy
	Professeur Christian VERGER CHU Rennes
Société Française d'ORL	Docteur Philippe BOUDARD CHU Bordeaux
	Docteur Jacques DUCLOS CHU Lyon
	Professeur Dominique STOLL CHU Bordeaux

Annexe 9 : Résultats de la cotation (phase 2).

Item des propositions	Cotateurs											Médiane
	L	Q	M	K	N	J	R	O	S	P		
<b>Recommandations sur le dépistage au cours de la vie professionnelle</b>	1	9	9	8	9	9	9	9	9	9	9	9
	2	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	3	8	9	9	9	9	9	9	7	9	9	9
	4	7	9	9	9	9	9	9	7	9	7	9
	5	9	9	9	9	9	9	9	6	9	9	9
	6	9	9	9	8	7	9	9	9	9	9	9
	7	9	9	9	9	7	9	9	9	9	9	9
	8	7	9	9	9	7	7	9	9	9	7	9
	9	8	9	9	9	6	9	9	7	9	9	9
	10	9	9	8	7	8	9	9	9	9	9	9
<b>Recommandations sur la SPP</b>	11	9	9	9	9	9	5	9	5	9	9	9
	12	9	9	9	9	6	9	9	7	9	9	9
	13	9	9	9	9	7	9	9	9	9	9	9
	14	9	9	9	9	7	9	9	9	9	9	9
	15	7	9	9	9	7	7	9	9	9	7	9
	16	9	9	9	7	6	9	9	9	9	9	9
	17	9	9	8	9	8	9	9	9	9	9	9

Tableau 1 : Résultats de l'analyse des cotations des 1<sup>ères</sup> propositions de recommandations pour chaque cotateur et médiane pour chaque proposition



Annexe 10 : Groupe de lecture (phase 2).

Catégories de participants GL	Liste nominative
Médecins du travail (praticiens, médecins HU et médecins d'institution de prévention)	Pr AMEILLE Jacques (IdF) Dr BARRIT Joëlle (Nantes) Dr BRACONNIER Françoise (IdF) Dr CESBRON Eric (Angers) Pr CHAMOUX Alain (Clermont-Ferrand) Pr CHOUDAT Dominique (IdF) Dr DARCY Gérard (Nantes) Dr DELEPINE Anne (INRS Paris) Dr DUPAS Dominique (Nantes) Dr DUPUPET Jean-Luc (MSA) Dr EVANO Christine (Vertou, 44) Dr FAUPIN Françoise (IdF) Dr FONTAINE Bernard (Lille) Dr GILLARD-PORTIER Anne-Claire (Angers) Dr GUEN Nathalie (Avignon, 84) Dr HAHN Chantal (Oullins, 69) Dr LAPLAINE Jean-Rémy (Sainte, 17) Dr MAGALLON Gérard Dr MAHIEU Bernard (Ceret, 66) Dr MATHIS Didier Dr NISSE Catherine (Lille) Dr ORST Ioana (Nice) Dr POTREAU Michèle La Riche, 37) Dr STERDYNIAC Jean-Michel (IdF) Dr TOURNEMINE Jean-Philippe Dr VAISSIERE Monique (Béziers) Dr ZYLBERBERG Jean-Louis (IdF)
Médecins inspecteurs du travail et de la main d'œuvre	Dr FUMERY Jean-Louis (Marseille) Dr MARESCAUX Laurence (Vannes) Dr SANDRET Nicolas (IdF)
Médecins généralistes	Dr CARLIER Patrick Dr DE GABORY Jean-Baptiste Dr LEVY Johanna Pr ROUGERON Claude (Anet, 28)
Médecins de santé publique	Dr CARTON Matthieu (IdF) Pr GOLDBERG Marcel (IdF) Dr GRANON Claire Dr LAURE Patrick Dr RAVAUULT Marie-Christine
Médecins ORL	Pr SERRANO Elie (Toulouse)
Médecins oncologues et/ou radiothérapeutes	Dr ALTSCHULER Claudine
Radiologue	Dr FERRIE Jean-Claude Dr VIVARRAT-PERRIN Laurent
Partenaires sociaux	Mr COSSET Alain (CFDT, salarié, CTNF) (Avrille, 49) Mr COUTROT Dominique (expert, UIB, UIPP, CTNF) (IdF)

Travailleurs du bois (menuisiers ébénistes)	Mr BEJAOUTI Ahmed Mr BLANCKAERT Christian Mr BOITEUX Philippe Mr BOYER Patrice Mr GUILLAUME Benjamin Mr LECOCQ Alain Mr LOUNICI Jérôme Mr LOUVET Jacques Mr VUNGI Dungu Mr X (refus que son nom soit mentionné)
Ingénieurs de recherche et de prévention	Mme FEVOTTE Joëlle (Lyon) Mr JUAN Jacques (CTBA) Mr NICOSIA Stéphane (CTBA)

Annexe 11 : Taux de participation au groupe de lecture (phase 2).

<b>Participants GL phase 2</b>	<b>Participation acceptée</b>	<b>Participation effective</b>
Total médecin du travail	44	27
Total médecin inspecteur du travail	7	3
Total médecin généraliste	9	4
Total médecin inspecteur de santé publique	0	0
Total médecin de santé publique	5	5
Total ORL	3	1
Total oncologue radiothérapeute	2	1
Total radiologue	2	2
<b>Total médecins</b>	<b>72</b>	<b>43</b>
Total partenaires sociaux	3	2
Total travailleurs du bois	10	10
Total ingénieurs	3	3
<b>Total non médecins</b>	<b>16</b>	<b>15</b>
<b>Total général</b>	<b>88</b>	<b>58</b>
<b>Taux de participation</b>	<b>66 %</b>	

Annexe 12 : Réponses du groupe de lecture (phase 2) exprimées en pourcentage d'accord, de désaccord et de doute pour chaque recommandation.

Numéro des recommandations		Accord	Désaccord	Indécis
1	Sur la forme	89%	9%	2%
	Sur le fond	95%	5%	
2	Sur la forme	88%	7%	5%
	Sur le fond	95%	2%	3%
3	Sur la forme	93%	3%	4%
	Sur le fond	98%		2%
4	Sur la forme	81%	10%	9%
	Sur le fond	84%	5%	11%
5	Sur la forme	88%	7%	5%
	Sur le fond	97%		3%
6	Sur la forme	95%		5%
	Sur le fond	91%		9%
7	Sur la forme	93%	3%	4%
	Sur le fond	90%	3%	7%
8	Sur la forme	88%	5%	7%
	Sur le fond	79%	5%	16%
9	Sur la forme	76%	10%	14%
	Sur le fond	79%	10%	11%
10	Sur la forme	84%	9%	7%
	Sur le fond	72%	14%	14%
11	Sur la forme	91%	3%	6%
	Sur le fond	91%	3%	6%
12	Sur la forme	91%	5%	4%
	Sur le fond	90%	1%	9%
13	Sur la forme	98%		2%
	Sur le fond	97%		3%
14	Sur la forme	93%	3%	4%
	Sur le fond	91%	2%	7%
15	Sur la forme	88%	5%	7%
	Sur le fond	84%	5%	11%
16	Sur la forme	78%	10%	12%
	Sur le fond	81%	9%	10%
17	Sur la forme	79%	9%	12%
	Sur le fond	74%	12%	14%
Fiche clinique	Sur la forme	86%	9%	5%
	Sur le fond	95%		5%
Information sur la nasofibroscopie	Sur la forme	71%	14%	15%
	Sur le fond	86%	5%	9%

Annexe 13 : Correspondance entre le niveau de preuve de la littérature et le grade des recommandations (ANAES, 2000).

<b>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature</b>	<b>Grade des recommandations</b>
<p style="text-align: center;"><b>Niveau 1</b></p> <p>Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées</p>	<p style="text-align: center;"><b>A</b></p> <p style="text-align: center;">Preuve scientifique établie</p>
<p style="text-align: center;"><b>Niveau 2</b></p> <p>Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etude de cohorte</p>	<p style="text-align: center;"><b>B</b></p> <p style="text-align: center;">Présomption scientifique</p>
<p style="text-align: center;"><b>Niveau 3</b></p> <p style="text-align: center;">Etude cas-témoin</p> <p style="text-align: center;"><b>Niveau 4</b></p> <p>Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) Etude de cas clinique</p>	<p style="text-align: center;"><b>C</b></p> <p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve scientifique</p>

<b>1</b>	<b>ANALYSE DE LA LITTERATURE SELECTIONNEE .....</b>	<b>137</b>
1.1	Les pathologies cancéreuses imputables à l'exposition à des poussières de bois (question 1) .....	137
1.2	Rôle dans la survenue de cancers naso-sinusiens des types de poussières de bois (essences, granulométrie, etc.) et/ou des postes de travail (question 2.1).....	137
1.3	Relation dose-effet. Identification de seuils d'effet pour l'intensité moyenne, du rôle des pics d'exposition, de la durée de l'exposition ou de l'exposition cumulée (question 2.2) .....	139
1.4	Histoire naturelle des adénocarcinomes naso-sinusiens dus aux poussières de bois, symptomatologie et évolution (question 2.3).....	139
1.5	Traitement des adénocarcinomes naso-sinusiens dus aux poussières de bois. Bénéfice attendu d'un diagnostic précoce (question 2.4) .....	141
1.6	Outils de dépistage des adénocarcinomes naso-sinusiens (question 3) .....	142
<b>2</b>	<b>ENQUETES DE PRATIQUE.....</b>	<b>144</b>
<b>3</b>	<b>STRATEGIE DE CIBLAGE DE LA POPULATION BENEFICIAIRE DU DEPISTAGE .....</b>	<b>145</b>
<b>4</b>	<b>DONNEES MEDICO-LEGALES .....</b>	<b>146</b>

## **1 Analyse de la littérature sélectionnée**

### **1.1 Les pathologies cancéreuses imputables à l'exposition à des poussières de bois (question 1)**

Dans la littérature, plusieurs auteurs ont tenté de rattacher des pathologies néoplasiques diverses à l'exposition aux poussières de bois : les tumeurs naso-sinusiennes, les cancers naso-pharyngés, les cancers bronchiques, le mésothéliome, le cancer du larynx, le cancer de vessie, certaines hémopathies, certains cancers digestifs, certaines tumeurs cérébrales...

La seule pathologie pour laquelle il existe un niveau de preuve suffisant d'un lien de causalité avec l'exposition professionnelle aux poussières de bois est le cancer naso-sinusien, avec de nombreuses études de niveaux de preuve 2 et 3. Ce lien est particulièrement fort pour les adénocarcinomes, forme histologique la plus fréquente en France ; il est moindre pour les épidermoïdes.

### **1.2 Rôle dans la survenue de cancers naso-sinusiens des types de poussières de bois (essences, granulométrie, etc.) et/ou des postes de travail (question 2.1)**

#### Etat des connaissances sur le lien entre les essences de bois et les cancers naso-sinusiens

Depuis la monographie de l'IARC en 1995, peu d'éléments ont permis de faire des avancées réelles dans la connaissance des liens entre les essences de bois utilisées et le risque de cancer naso-sinusien. Une revue de la littérature a confirmé que les risques maximaux de cancers naso-sinusiens apparaissent dans l'industrie du meuble, qui utilise principalement des bois durs<sup>10</sup> et des bois exotiques (niveau de preuve 2) ; cependant on ignore encore si l'exposition à toutes les essences de bois présente un risque de cancer, et il est actuellement impossible d'affirmer que l'exposition aux bois tendres<sup>11</sup> est sans risque. Il n'est donc pas pertinent, du fait des connaissances actuelles, de distinguer, pour la prévention, l'exposition aux bois durs de l'exposition aux bois tendres. On sait cependant, grâce aux résultats de nombreuses études de niveau 3, que le risque de survenue de cancer naso-sinusien est plus élevé chez les sujets exposés aux bois durs.

---

<sup>10</sup> Le bois dur correspond à la traduction française de hardwood qui signifie bois feuillus.

<sup>11</sup> Le bois tendre correspond à la traduction française de softwood qui signifie bois résineux.

Etat des connaissances concernant les liens entre la granulométrie des poussières de bois et les cancers naso-sinusiens

A notre connaissance, l'étude de la littérature n'a pas permis de retrouver d'étude analysant les liens entre la granulométrie des poussières de bois et les cancers naso-sinusiens. L'évaluation qualitative des risques réalisée par le SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) en 2003 a par ailleurs confirmé l'absence de données suffisantes dans ce cadre, et a considéré que les mesures de prévention pour les salariés devaient concerner toutes les poussières de bois, sans considération de taille.

Etat des connaissances concernant les liens entre les postes de travail exposant aux poussières de bois et les cancers naso-sinusiens

Il n'existe pas de critère objectif permettant de dire que certains postes de travail ne sont pas à risque de cancer naso-sinusien (une seule étude a analysé les postes de travail).



### **1.3 Relation dose-effet. Identification de seuils d'effet pour l'intensité moyenne, du rôle des pics d'exposition, de la durée de l'exposition ou de l'exposition cumulée (question 2.2)**

#### Données expérimentales

Globalement, l'exposition de rates ou de hamsters à des concentrations élevées de poussière de bois n'a pas induit de tumeurs des voies aériennes supérieures. Cependant, toutes les études publiées souffrent d'insuffisances méthodologiques qui limitent la portée de ces observations (niveau de preuve 4). En 1995, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) concluait à l'absence de données permettant l'évaluation de la cancérogénicité de la poussière de bois chez l'animal. Il n'y a pas de données nouvelles justifiant de modifier cette évaluation.

#### Données épidémiologiques sur la relation dose-effet

Il y a des preuves suffisantes d'une association entre l'exposition aux poussières de bois et le risque d'adénocarcinome naso-sinusal, chez l'homme (niveau de preuve 2). L'augmentation du risque avec l'intensité et la durée de l'exposition, ainsi que l'existence d'une période de latence d'au moins 20 ans sont de forts arguments en faveur d'un lien causal (niveau de preuve 1).

La méta-analyse de 12 études cas-témoins réalisée par Demers et al ne montre pas d'excès de risque de cancer naso-sinusal lorsque l'exposition moyenne estimée aux poussières de bois est inférieure à 1 mg/m<sup>3</sup>. Cette observation doit, toutefois, être considérée avec prudence car il s'agit d'exposition estimée par une matrice emploi-exposition et non du résultat de mesurages atmosphériques (niveau de preuve 3).

### **1.4 Histoire naturelle des adénocarcinomes naso-sinusiens dus aux poussières de bois, symptomatologie et évolution (question 2.3)**

L'histoire naturelle de l'adénocarcinome naso-sinusal n'est pas connue.

Cependant, des études de la répartition des poussières de bois dans les cavités naso-sinusiennes montrent que les particules nanométriques ont des caractéristiques de dispersion et de dépôt dans les fosses nasales différentes des particules micrométriques. Les particules inférieures à 10 µm n'ayant pas été arrêtées par la valve nasale, suivent les courants aériens principaux et se déposent de part et d'autre du cornet moyen notamment dans la fente olfactive et le récessus ethmoïdo-sphénoïdal (niveau de preuve 3). Cette répartition semble corrélée avec les différentes bases d'implantations de l'adénocarcinome naso-sinusal à cet endroit.

#### Analyse des séries publiées (adénocarcinomes naso-sinusiens)

Toutes les études rétrospectives (niveau de preuve 4) rapportent un âge moyen de diagnostic d'adénocarcinome naso-sinusal autour de 60 ans. Seul 10 % de la population atteinte a moins de 50 ans. La latence (période entre le début de l'exposition et le diagnostic de la tumeur) moyenne est de 40 ans. Il n'est pas possible à l'heure actuelle de savoir si sa longueur est dépendante de la dose et de la durée d'exposition. Il apparaît surtout, qu'au-delà d'un an d'exposition, il est possible de développer cette tumeur avec le même délai de latence que pour une exposition plus longue. Plus de 90% des patients atteints d'un adénocarcinome naso-sinusal ont eu une durée d'exposition aux poussières de bois supérieure ou égale à 5 ans.

### Les données du comportement tumoral

Les données sur le développement des adénocarcinomes naso-sinusiens dus aux poussières de bois sont peu nombreuses. L'évolutivité de cette tumeur semble moindre que celle des carcinomes épidermoïdes (avis d'experts). Seule une analogie avec l'histoire naturelle des adénocarcinomes d'autres localisations permet d'orienter la périodicité d'un dépistage.

### Symptomatologie inaugurale

Les manifestations cliniques initiales de l'adénocarcinome naso-sinusien sont, par ordre décroissant d'incidence, rhinologiques, ophtalmologiques, neurologiques ou méningées et exceptionnellement métastatiques. Les signes de découverte les plus fréquents sont l'obstruction nasale et la rhinorrhée purulente unilatérale et des épistaxis répétées homo latérales. Le caractère aspécifique, banal, tardif, de ces symptômes, qui ne diffèrent pas des symptômes d'irritation bénigne parfois présents depuis longtemps, contribue à ce que, bien qu'ils altèrent la qualité de vie, ils ne soient pas perçus comme un signe d'alerte, ce qui retarde la première consultation, donc le diagnostic, et explique la faible proportion de tumeurs de petite taille au moment du diagnostic. (niveau de preuve 3)

### Evolution tumorale et pronostic

La plupart des adénocarcinomes naso-sinusiens sont diagnostiqués à un stade avancé T3 ou T4 et la plupart des décès sont en rapport avec une récurrence tumorale locale. Les facteurs de mauvais pronostic sont les extensions au sinus sphénoïde, à la dure-mère et à l'encéphale et le stade initial notamment T4. Il est donc essentiel de prendre en charge ces lésions à des stades précoces offrant un taux de survie spécifique à 5 et 10 ans (après traitement associant chirurgie et radiothérapie) de 100 % pour les T1 et respectivement 100 % et 85,2 % pour les T2 (niveau de preuve 4). Etant donné la survenue tardive des premiers signes cliniques, seul un dépistage chez des sujets asymptomatiques peut conduire à la détection de tumeurs peu évoluées (niveau de preuve 4).

## 1.5 Traitement des adénocarcinomes naso-sinusiens dus aux poussières de bois. Bénéfice attendu d'un diagnostic précoce (question 2.4)

Le traitement des adénocarcinomes naso-sinusiens repose sur l'association chirurgie et radiothérapie. L'agressivité de l'acte chirurgical est fonction de la taille et du siège de la tumeur (cf. tableau 1).

Classification des adénocarcinomes naso-sinusiens selon ROUX		Fréquence	Traitement	Survie à 5 ans
<b>T1</b> : Tumeur dans une région ethmoïdale sans lyse osseuse		2.6%	Chirurgie seule (résection endonasale)	92%
<b>T2</b> : Tumeur étendue à plusieurs régions ethmoïdales sans lyse osseuse		18.4%	Chirurgie (résection endonasale) +/- Radiothérapie externe post-opératoire	92%
<b>T3</b> : Tumeur lyse une paroi osseuse ou plus, sauf la lame criblée		58%	Chirurgie (voie transfaciale ou mixte) + Radiothérapie externe post-opératoire	83%
<b>T4</b>	<b>T4a</b> : Tumeur lyse la lame criblée, sans extension intracrânienne ni invasion de la dure-mère	10.5%	Chirurgie (voie transfaciale ou mixte) + Radiothérapie externe post-opératoire	53%
	<b>T4b</b> : Tumeur lyse la lame criblée avec extension intracrânienne	10.5%	Chirurgie par voie mixte si chirurgie possible (pas exentération orbitaire) + Radiothérapie externe +/- Chimiothérapie	25% pour une survie à 2 ans 0% à 5 ans

Tableau 1 : Classification de Roux, fréquence, traitement et survie à 5 ans des adénocarcinomes naso-sinusiens.

Actuellement, l'exérèse chirurgicale est réalisée essentiellement par voies transfaciales (voie de référence) (paralatéronasale ou degloving). Ces voies d'abord, parfois sans aucune cicatrice externe (degloving), posent le problème de la reconstruction des voies lacrymales qui peuvent être la source de séquelles. Récemment, certaines équipes réalisent l'exérèse de lésions classées T1/T2 par voie endonasale endoscopique (plus rapide, réduction de la morbidité, de la durée d'hospitalisation et des séquelles esthétiques mais les résultats carcinologiques à long terme doivent être confirmés). Les tumeurs volumineuses qui envahissent la lame criblée et/ou l'étage antérieur de la base du crâne (T4) nécessitent un abord mixte, ORL par voie para latéro nasale et neurochirurgical trans crânienne bicoronale. Cette voie d'abord neurochirurgicale, qui n'est envisageable que chez des patients jeunes et en bon état général, expose à des suites opératoires longues et parfois difficiles qui sont essentiellement liées à l'acte neurochirurgical. Cette prise en charge s'accompagne toujours d'une anosmie définitive invalidante.

Les adénocarcinomes naso-sinusiens ont une moyenne de survie de 80% à 5 ans.

Un diagnostic précoce (stades T1/T2) permettrait :

- un traitement chirurgical moins agressif avec une morbidité plus faible ;
- l'absence de radiothérapie externe en postopératoire, donc une meilleure qualité de vie post-thérapeutique ;
- la réduction du risque de récurrence locale et l'amélioration du pronostic de la maladie (niveau de preuve 1).

## 1.6 Outils de dépistage des adénocarcinomes naso-sinusiens (question 3)

### Interrogatoire : signes fonctionnels d'appel et examen clinique

Les signes fonctionnels sont non spécifiques, très variés, banals, tardifs et ne peuvent pas servir au diagnostic précoce de l'adénocarcinome naso-sinusien (niveau de preuve 3).

Cependant 2 signes d'alerte peuvent être utiles pour une démarche diagnostique :

- 1- l'atteinte unilatérale (obstruction nasale et épistaxis +++),
- 2- la persistance d'une obstruction nasale inexistante auparavant ou l'aggravation de symptômes naso-sinusiens déjà connus.

### Examens complémentaires

La **radiographie standard des sinus** n'a aucun intérêt dans le cadre du dépistage, du diagnostic et du bilan d'extension d'une tumeur naso-sinusienne (niveau de preuve 2).

### **L'examen tomодensitométrique et l'imagerie par résonance magnétique des sinus :**

La tomодensitométrie, même injectée, n'est pas assez spécifique : elle entraînerait l'apparition de trop de faux positifs (10,9 à 54 % d'incidentalomes) avec les conséquences qui en découlent. En effet sa sensibilité de détection tumorale et sa capacité à différencier un processus tissulaire d'un phénomène inflammatoire ou rétionnel varient de 17 à 84,7 % en fonction de la localisation ou des circonstances (tumeur primitive ou récidive).

Les scanners « basse-dose » ne sont pas applicables au diagnostic ou au dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusien car les coupes sont trop espacées et trop épaisses. La réduction de dose est à l'origine d'une baisse de la résolution en densité et donc de la qualité de l'image finale obtenue (image « bruitée »), pénalisante en particulier pour l'analyse des processus tumoraux (tissus mous) et du contenu intra sinusien.

En coupes millimétriques jointives sur l'ensemble de l'ethmoïde, de la fente olfactive et du récessus ethmoïdo-sphénoïdal, la dose d'irradiation serait d'environ 3 à 13 mGy/coupe.

(Niveau de preuve 2)

La capacité de l'IRM à détecter les incidentalomes est la même que celle du scanner, mais elle a la possibilité, par le jeu des signaux T1/T2 et de l'injection de gadolinium, d'identifier le contenu sinusien dans tous les sinus. Elle est capable de différencier ce qui est un polype inflammatoire, une rétention, un œdème muqueux ou une tumeur avec une sensibilité de détection et de différenciation de 92 à 98 % selon les études et une spécificité de 93 % (niveau de preuve 2). Elle est non irradiante.

L'IRM injectée apparaît être un examen plus adapté que le scanner pour le diagnostic précoce et le dépistage d'une tumeur naso-sinusienne (tumeur de petite taille) du fait d'une sensibilité et d'une spécificité plus grandes ainsi que de son caractère non irradiant. Cependant, cet examen n'a jamais été évalué dans ce cadre (avis d'experts).

### **La nasofibroscopie :**

Dans un objectif de dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusien, la nasofibroscopie présente des avantages importants découlant de l'histoire naturelle de cette tumeur en raison :

- de la très faible probabilité de formes endosinusiennes strictes (avis d'experts, communauté ORL),
- du caractère bourgeonnant et exophytique de la lésion (avis d'experts, communauté ORL),
- de l'absence de barrière anatomique à son développement côté endonasal,

- de sa propension à occuper les espaces aériens libres endonasaux (avis d'experts, communauté ORL).

La nasofibroscopie a l'avantage d'accéder et de visualiser directement le cornet et le méat moyen, la fente olfactive, et les espaces postérieurs de la cavité nasale, zones susceptibles de présenter une dégénérescence (avis d'experts, communauté ORL).

De plus, la nasofibroscopie est un examen :

- simple et rapide (< 5 minutes),
- atraumatique et indolore en l'absence d'anomalie anatomique majeure (déviation septale) rare (1 % de la population) (niveau de preuve 1),
- non irradiant,
- facilement accessible en consultation spécialisée,
- disponible sur l'ensemble du territoire,
- peu coûteux.

Toutefois, sa sensibilité et sa spécificité dans ce cadre n'ont pas encore été évaluées.

Malgré l'absence de données précises sur la sensibilité de cet examen, la nasofibroscopie rassemble la plupart des critères exigés (cf. ci-dessus) pour un test de dépistage. Sa pertinence est renforcée par les connaissances récentes sur la localisation de la base d'implantation de l'adénocarcinome.

## 2 Enquêtes de pratique

### Méthode

Le GP a contacté l'ensemble des médecins inspecteurs régionaux du travail et de la main d'œuvre (MIRTMO) leur demandant d'identifier les études en cours dans leur région (avril 2009).

Des contacts directs (mai 2009) ont ensuite été établis avec les pilotes de ces études pour recueillir des renseignements sur le contexte, le protocole et les résultats en fin de premier semestre 2009.

### Résultats

En dehors de la région Nord dont l'étude est terminée et dont les enseignements ont été mentionnés dans l'argumentaire, six régions ont répondu positivement : Auvergne (AU), Bretagne (BR), Limousin (LI), Ile de France/Val de Marne (VDM), PACA, Pays de la Loire. Deux d'entre elles font état de deux études distinctes (Angers (AN) et Nantes (NA) pour les Pays de la Loire, Avignon (AV) et Gap (GA) pour la région PACA), ce qui porte à huit le nombre d'études en cours, aucune d'entre elles n'étant terminée.

Au total, sur les bilans communiqués, environ 2 260 sujets ont été inclus dans un programme de dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusien. Des informations partielles sont disponibles sur les résultats ; la nasofibroscopie semble bien tolérée ; les anomalies décelées conduisent à des examens complémentaires dans un pourcentage non négligeable de cas.

Un cas d'adénocarcinome naso-sinusien a été dépisté à un stade précoce (T2N0M0).

A noter que plusieurs équipes soulignent le retentissement bénéfique de la mise en place du programme médical sur la prévention primaire (meilleure compréhension des messages de prévention par exemple).

### Discussion

Plusieurs points émergent de cette étude des pratiques :

- Toutes les études sont complémentaires d'actions de prévention primaire, d'évaluation et de gestion du risque « poussières de bois ».
- Il existe une grande hétérogénéité des études menées en ce qui concerne leur ampleur, leur rigueur protocolaire : une seule mentionne le consentement éclairé des salariés et l'avis positif d'un comité de protection des personnes (rappelons que le projet de recherche de la région Nord, terminé mais non publié dans une revue indexée remplissait aussi ces critères).
- Dans tous les cas, il est noté la forte demande du terrain, les initiatives naissant toutes d'une demande des médecins du travail souhaitant homogénéiser les pratiques du suivi médical des travailleurs du bois dans le cadre de la SMR réglementaire.
- Les examens de dépistage retenus convergent au fil du temps vers l'examen ORL avec nasofibroscopie.
- Les praticiens de terrain (médecins du travail) soulignent la difficulté pratique de programmer annuellement ces examens pour des raisons de logistique et de prise en charge des déplacements.

### 3 Stratégie de ciblage de la population bénéficiaire du dépistage

Les recommandations visent à optimiser le suivi médical des travailleurs du bois en proposant une actualisation du protocole de dépistage réglementaire de l'adénocarcinome naso-sinusien dans le cadre du suivi légal post professionnel et en étendant ce protocole à la population au travail. Ceci devrait permettre de démarrer le programme de dépistage à l'âge où la probabilité de survenue de la maladie devient scientifiquement démontrée et d'assurer pour le travailleur une cohérence entre le suivi pendant et après l'activité professionnelle.

La stratégie de ciblage tient donc compte - à côté des aspects réglementaires - des données épidémiologiques sur l'âge de survenue de la maladie et sur sa relation avec le niveau et la durée d'exposition.

Elle tient compte également de critères de faisabilité tirés des expériences régionales et d'éléments d'analyse budgétaire (cf. argumentaire p. 100).

Le tableau 2 récapitule les éléments de ciblage de la population proposée au dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusien.

Critères de ciblage de la population	Eléments réglementaires		Eléments scientifiques	Faisabilité Etudes de terrain(en cours d'activité)	Recommandation allemande
	Suivi en cours d'activité (code du travail)	Suivi post professionnel (code de la sécurité sociale)			
<b>Périodicité du dépistage</b>	Visite médicale annuelle de santé au travail	2 ans	entre 1 et 2 ans (peu de données)	2 ans	18 mois
<b>Latence*</b>	aucune	démarrage lors de cessation d'activité	Latence moyenne de la maladie 40ans	20- 30 ans	15 ans et âge de plus de 45 ans
<b>Niveau d'exposition</b>	aucun	aucun	Risque majoré à partir d'une exposition supérieure à 1 mg/m <sup>3</sup>	Ciblage sur professions (menuisiers, ébénistes)	Expositions aux poussières de bois dur
<b>Durée d'exposition**</b>	aucune	aucune	Risque majoré à partir d'une exposition supérieure à 1 an	Très variable (de 1 à 20ans, le plus souvent plus de 5ans)	aucune

\* délai entre le début de l'exposition et le démarrage du programme de dépistage

\*\* il est rappelé que la durée minimale d'exposition pour la reconnaissance en maladie professionnelle est de 5 ans.

Tableau 2 : Eléments de ciblage de la population proposée au dépistage de l'adénocarcinome naso-sinusien.

## **4 Données médico-légales**

En France comme en Europe, les cancers naso-sinusiens sont inscrits dans la liste des maladies professionnelles indemnifiables (cf. tableau 24 et 25 de l'argumentaire).

Les critères de reconnaissance de la maladie, au titre de la présomption d'origine, associent une durée minimum d'exposition de 5 ans aux poussières de bois à un délai de prise en charge (durée maximale entre la fin de l'exposition et le constat de la maladie) de 40 ans.