

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS**

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023

N°84

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Thomas PERDUE-LEGENBRE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 OCTOBRE 2023

FACTEURS EXOGÈNES ET RISQUE D'HÉMOPATHIES MYÉLOÏDES EN 2023

JURY

Président :

Pr Claire POUPLARD, PU-PH, Service Hématologie-Hémostase, CHRU de Tours

Co-directeurs :

Pr Olivier HÉRAULT, PU-PH, Service d'Hématologie Biologique, CHRU de Tours

Dr Lisa FAUCHEUX, Année Médaille, Service d'Hématologie Biologique, CHRU de Tours

Membre :

Dr Amélie FOUCAULT, MCU-PH, Service d'Hématologie Biologique, CHRU de Tours

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

Mise à jour du 01/09/2022

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 19 octobre 2023

*L'étudiant
Thomas Perdue-Legendre*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

À Monsieur le Professeur Olivier Hérault. Je vous remercie de m'avoir confié ce sujet, et d'avoir accepté de co-diriger ce travail. Je tiens également à vous remercier pour la qualité de la formation reçue durant mes deux stages dans votre service.

À Madame la Professeure Claire Pouplard. Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de présider ma thèse, pour votre formation en hémostase, ainsi que pour nos échanges en tant que coordinatrice du DES de biologie médicale.

À Madame la Docteure Amélie Foucault. Je te remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. Je suis très reconnaissant d'avoir pu apprendre à tes côtés les bases de l'expérimentation scientifique, ainsi que pour tes enseignements de cytologie, et dans le cadre du DES.

À Madame la Docteure Lisa Fauchoux. Un immense merci pour ta patience, ta gentillesse et ton encadrement dans la rédaction de ma thèse ainsi que dans la réalisation de nos manipulations scientifiques. J'aurai eu le plaisir d'inaugurer ta carrière universitaire, et te souhaite de pleinement t'épanouir dans ce domaine.

Remerciements

À Tous les membres des différents laboratoires auprès desquels j'ai eu la chance d'effectuer les stages de mon internat. Merci à vous tous, biologistes, techniciens, aides de laboratoire, pour vos connaissances, votre sympathie. Merci de m'avoir permis d'effectuer mes stages dans d'aussi bonnes conditions, toujours dans la bonne humeur, en effectuant un travail de qualité.

À mes co-internes, merci pour tous ces moments inoubliables, je peux maintenant vous l'avouer, vous avez immensément contribué à rendre mes journées de travail lumineuses. Merci à vous d'avoir été d'aussi bons collègues, d'aussi bons amis, vous n'êtes peut-être pas encore tous docteurs mais j'ai grandement appris de vous, qu'il s'agisse de connaissances indispensables, ou bien simplement de connaissances qui... ont le mérite d'exister.

Pauline, nous avons commencé ensemble, deux jeunes premiers semestres masqués mais soudés, merci.

Inès, à deux reprises tu auras eu à me supporter (et inversement), merci d'être toi.

Laura, Nadège, Justine, Estelle, merci pour ce premier semestre d'hématologie, nos premières ponctions de moelle encadrées d'une main de fer (mais qui n'ont plus de secrets pour nous), pour ces après-midis de cytologie, et tous ces bons moments.

Élodie, Victor, Lisa, Inès (bis), merci pour ce deuxième et au moins aussi réussi semestre d'hématologie, j'en serai ressorti bien meilleur hématologue et cycliste.

À mes amis de pharma, vous qui m'avez supporté depuis la PH2 et durant toute la préparation du concours de l'internat, merci du fond du cœur, j'espère sincèrement que vous continuez de déjeuner à 12h45 pile. Je n'aurais pu rêver une plus belle brochette de beaux et brillants pharmaciens que vous. Baptiste, Rolli, Nono, Cyp, Miche, Bilal, Momo, Marie, merci.

À Clara, ma binôme du quotidien, merci pour ta présence, merci pour tout.

À ma famille, mon soutien infaillible et inspirant.

Sophie, merci d'avoir toujours été là, pour m'aider à choisir mon premier appartement à Tours, mon deuxième, et tout le reste.

Maman, Papa, j'ai rencontré des tas de grands docteurs, mais vous restez à mes yeux les plus impressionnants. C'est avec une immense fierté que je compte rejoindre ce club très select des Dr Perdue-Legendre/Cheradame, soyez surs que je m'efforcerai d'être à votre niveau.

Table des matières

I. Introduction	11
A. Cellule souche hématopoïétique	11
B. Différenciation cellulaire	11
C. Évolution vers une hémopathie myéloïde	12
D. Hémopathies myéloïdes.....	14
E. Facteurs exogènes	15
II. Associations avérées entre facteurs exogènes et hémopathies myéloïdes.....	17
A. Radiations ionisantes	17
B. Benzène.....	19
C. Hémopathies secondaires à des traitements	22
D. Formaldéhyde.....	25
III. Associations en cours d'investigation entre facteurs exogènes et hémopathies myéloïdes.....	28
A. Pesticides	28
B. Dioxines	32
C. Agents infectieux.....	33
D. Obésité.....	35
E. Pathologies auto-immunes	37
F. Champs électromagnétiques	37
G. Tabagisme.....	38
IV. L'hématopoïèse clonale de signification indéterminée, un facteur confondant ?	41
V. Discussion et conclusion	45
VI. Bibliographie	49

Liste des abréviations

AM : Aplasie Médullaire

AML-pCT : *Acute Myeloid Leukemia-post Cytotoxic Therapy*

CHIP : *Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential*

CMML-pCT : *Chronic MyeloMonocytic Leukemia-post Cytotoxic Therapy*

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

CSM : Cellule Stromale Mésenchymateuse

FAB : *French-American-British*

Gy : Gray

HR : *Hazard Ratio*

IAEA : *International Atomic Energy Agency*

IARC : *International Agency for Research against Cancer* (ou **CIRC**)

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoïde

LH : Lymphome Hodgkinien

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LMR : Limite Maximale de Résidus

LNH : Lymphome Non Hodgkinien

LSS : *Life Span Study*

MALT : *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*

MDS-pCT : *MyeloDysplastic Syndrome-post Cytotoxic Therapy*

MN-pCT : *Myeloid Neoplasm-post Cytotoxic Therapy*

MM : Myélome Multiple

OR : *Odds Ratio*

OS : *Overall Survival*

PV : Polyglobulie de Vaquez

Rad : *Radiation absorbed dose*

Rem : *Röntgen equivalent man*

ROS : *Reactive Oxygen Species*

SMD : Syndrome MyéloDysplasique

SMP : Syndrome MyéloProlifératif

Sv : Sievert

TE : Thrombocytémie Essentielle

Liste des figures

Figure 1 : Considération de l'hématopoïèse comme un processus continu.	12
Figure 2 : Représentation de la leucémogénèse.	13
Figure 3 : Principales voies de métabolisation du benzène, du foie à la moelle osseuse.	21
Figure 4 : Genèse d'une MN-pCT.	24
Figure 5 : Métabolisme du formaldéhyde.	26
Figure 6 : Voie d'exposition aux pesticides de la population générale.	28
Figure 7 : Proportion des substances classées CMR	30
Figure 8 : Principales mutations identifiées chez les individus ayant une hématopoïèse clonale.	41
Figure 9 : Initiation, progression et évolution de l'hématopoïèse clonale.	42
Figure 10 : Evolution de l'hématopoïèse clonale au cours du temps.	43

Tableau

Tableau I : Classification des pesticides selon l'OMS.	29
---	----

I. Introduction

Les hémopathies myéloïdes sont un ensemble de pathologies hématologiques, caractérisées par la prolifération clonale d'une cellule souche hématopoïétique (CSH) engagée dans la lignée myéloïde, avec ou sans blocage de maturation. Cet ensemble d'hémopathie regroupe plusieurs pathologies bien connues : (i) les leucémies aiguës myéloïdes, (ii) les syndromes myélodysplasiques, (iii) les syndromes myéloprolifératifs.

A. Cellule souche hématopoïétique

La cellule souche hématopoïétique (CSH) est une cellule multipotente capable à la fois d'autorenouvellement et de division cellulaire asymétrique permettant la production des cellules sanguines issues de la lignée myéloïde tout en conservant son pool. Les CSH se situent au niveau des tissus hématopoïétiques, localisés au niveau du sac vitellin lors de l'embryogenèse, puis au niveau de la rate et du foie lors de la foetogenèse, et finalement dans la moelle osseuse à partir du 4^{ème} mois et durant toute la vie adulte. Ces CSH sont supportées par un microenvironnement complexe, composé notamment des cellules stromales mésenchymateuses (CSM)¹. L'accumulation de mutations dans cette CSH provoque une hématopoïèse clonale, qui peut être à l'origine de ces pathologies.

B. Différenciation cellulaire

L'engagement vers la différenciation se fait sous l'influence de facteurs solubles et cellulaires, permettant la sortie de quiescence des CSH. Les CSH myéloïdes permettent la production (i) des érythrocytes (environ $200 \times 10^9/j$), (ii) des plaquettes (environ $100 \times 10^9/j$), (iii) des polynucléaires neutrophiles (environ $50 \times 10^9/j$), (iv) des monocytes, (v) des polynucléaires éosinophiles, (vi) des polynucléaires basophiles et (vii) des cellules dendritiques. Le modèle actuellement utilisé pour la représenter est le modèle de différenciation de Waddington (modèle transcriptomique) (**Figure 1**)².

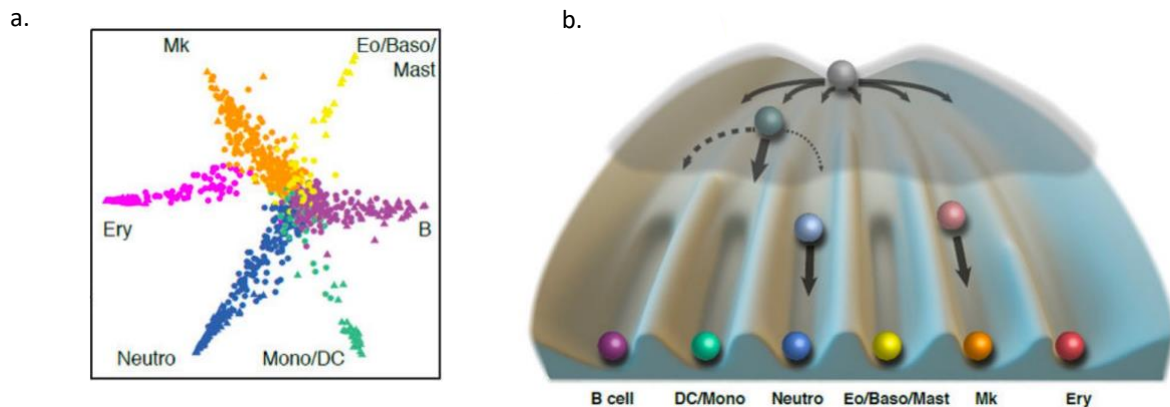


Figure 1 : Considération de l'hématopoïèse comme un processus continu d'après Velten *et al.*³

a. Processus continu de l'hématopoïèse modélisé par *single-cell RNA sequencing* où différentes lignées mûrent à partir des CSH représentées au centre (lignée éosinophile/basophile/mastocytaire, lignée mégacaryocytaire, lignée érythrocytaire, lignée neutrophile, lignée monocytaire et dendritique, lignée lymphocytaire B). **b.** Processus continu de l'hématopoïèse, ou modèle de Waddington, où les CSH sont représentées en haut du schéma et où des transitions d'une lignée à une autre sont d'autant plus probables que les cellules avancent dans leur différenciation.

C. Évolution vers une hémopathie myéloïde

Les hémopathies myéloïdes sont des proliférations clonales suite à l'apparition d'une mutation somatique. L'hématopoïèse clonale correspond à une cellule hématopoïétique possédant une mutation somatique qui lui confère un avantage par rapport aux cellules voisines. L'amélioration des techniques de séquençage a permis de mieux comprendre l'hématopoïèse clonale, son potentiel oncogénique et la chronologie d'apparition de ces mutations. L'hématopoïèse clonale pré-leucémique est liée à l'apparition de mutations dites *passenger*, qui vont déréguler certaines capacités des cellules hématopoïétiques, puis de mutations dites *driver*, qui vont être capables d'initier la pathologie (**Figure 2**). Mais toutes les cellules hématopoïétiques mutées n'évolueront pas vers une pathologie hématologique : il s'agit donc d'une hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP)⁴.

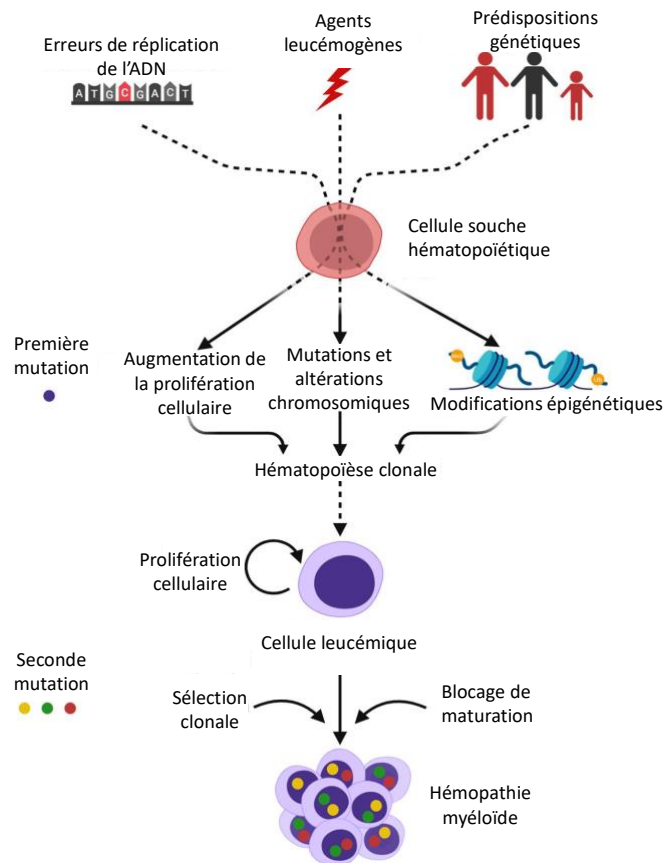


Figure 2 : Représentation de la leucémogénèse d'après Shallis et al⁵. Impact des différents facteurs endogènes ou exogènes sur le développement de l'hématopoïèse clonale puis d'une hémopathie myéloïde. La première mutation est la mutation dite *passenger* et la seconde mutation celle dite *driver*.

Les facteurs de risque de développement d'une hémopathie myéloïde sont nombreux, autant exogènes qu'endogènes, et nombre d'entre eux sont encore à l'étude. Les altérations génétiques, telles que les mutations spécifiques dans des gènes clés liés à la régulation de la différenciation cellulaire, à la prolifération et à la survie cellulaire, sont souvent au cœur de la leucémogénèse. Ces mutations, associées à des anomalies chromosomiques et à des altérations épigénétiques, contribuent à la transformation des cellules hématopoïétiques en cellules leucémiques agressives et résistantes⁶. En outre, l'exposition à des facteurs environnementaux, tels que les rayonnements ionisants ou certains produits chimiques, est liée à un risque accru de leucémies myéloïdes. Les facteurs de risque individuels, tels que l'âge, le sexe, l'histoire médicale et les antécédents familiaux, jouent également un rôle dans la prédisposition à ces maladies⁷.

L'identification précise des facteurs exogènes favorisant la leucémogénèse est une étape cruciale vers la mise en œuvre de stratégies de prévention, car contrairement aux facteurs endogènes, ils sont par définition évitables.

D. Hémopathies myéloïdes

Les hémopathies myéloïdes regroupent les pathologies suivantes : (i) les leucémies aiguës myéloïdes, (ii) les syndromes myélodysplasiques, (iii) les syndromes myéloprolifératifs.

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) correspondent à une prolifération monoclonale de précurseurs (myéloblastes), avec blocage de maturation (*hyatus leucemicus*), envahissant la moelle osseuse et s'accompagnant le plus souvent d'insuffisance médullaire. L'incidence des LAM est de 2,5 à 3,5 cas pour 100 000 habitants par an en France, touchant préférentiellement les adultes avec un âge médian de 63 ans⁸.

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) correspondent à une atteinte qualitative de l'hématopoïèse, avec une dysmyélopoïèse secondaire à des anomalies cytogénétiques et/ou génétiques acquises de la CSH. Cette hématopoïèse inefficace entraîne des cytopénies secondaires, et des signes d'insuffisance médullaire. L'incidence des SMD est de 4 à 5 cas pour 100 000 habitants par an en France, avec un âge médian de 70 ans. Il s'agit d'une pathologie du sujet âgé^{8,9}.

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) correspondent à une prolifération maligne myéloïde sans blocage de maturation avec conservation de la différenciation vers des éléments matures, et regroupent : (i) la leucémie myéloïde chronique, (ii) la polyglobulie de Vaquez, (iii) la thrombocythémie essentielle, et (iv) la myélofibrose primitive. D'autres SMP beaucoup plus rares existent également, tels que la leucémie chronique à neutrophile, la leucémie chronique à éosinophiles, les mastocytoses.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hyperplasie de la lignée granuleuse associée quasi-constamment (95% des cas) à une anomalie cytogénétique, le chromosome Philadelphie soit la translocation t(9;22)(q34;q11). Son équivalent moléculaire est le transcrit de fusion BCR::ABL, une protéine à forte activité tyrosine-kinase. Son incidence est d'environ 1 à 2 cas pour 100 000 habitants par an, avec un âge médian de 67 ans⁸.

La polyglobulie de Vaquez (PV) est une hyperplasie de la lignée érythroïde quasi constamment associée à une mutation du gène *JAK2*. Son incidence est de 3 à 5 cas pour 100 000 habitants par an en France, avec un âge médian de 60 ans⁸.

La thrombocythémie essentielle (TE) est une hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire, associée à des mutations des gènes *JAK2*, *CALR* ou *MPL*. Son incidence est de 1 à 2,5 cas pour 100 000 habitants par an en France, le plus souvent après 50 ans, mais avec un pic d'incidence aux alentours de 30 ans principalement chez les femmes⁸.

La myélofibrose primitive (MF) est due à un remplacement croissant du tissu hématopoïétique par des fibres de réticuline, avec une relocalisation extra-médullaire de l'hématopoïèse, dans le foie et la rate. Son incidence est de 1 cas pour 100 000 habitants par an en France, le plus souvent après 60 ans⁸.

Les SMP sont des pathologies hématologiques pouvant évoluer, dans un premier temps vers la myélofibrose, puis vers la leucémie aiguë (myéloïde ou lymphoïde)¹⁰.

E. Facteurs exogènes

Depuis le début des années 2000, de grands progrès ont été fait autant dans le diagnostic, le traitement, que dans la compréhension de la physiopathologie de certaines de ces hémopathies myéloïdes. Cela a permis de rallonger l'espérance de vie de patients nouvellement diagnostiqués, mais la compréhension des facteurs favorisant ces pathologies reste un enjeu majeur de prévention primaire. A l'image des réglementations concernant l'exposition au benzène qui ont suivi la démonstration de son implication dans la leucémogénèse, l'identification des autres facteurs favorisant les hémopathies myéloïdes est indispensable à leur éviction du quotidien de la population, que ces expositions soient domestiques ou professionnelles⁵.

Ainsi, l'*International Agency for Research against Cancer* (IARC) publie régulièrement des monographies sur les différents produits ou éléments suspects de porter une activité cancérogène, et les actualise périodiquement en fonction de l'état des connaissances. Dans cette thèse, les monographies utilisées sont celles sur les radiations ionisantes¹¹ (volume 100 D), le benzène¹² (volume 120), le formaldéhyde¹³ (volume 100 F), les dioxines¹⁴ (volume 69),

le tabac¹⁵ (volume 83), l'absence de surpoids¹⁶ (volume 16), et les radiations non ionisantes¹⁷ (volume 102).

Cette étude a donc pour objectif de faire un état des connaissances sur les facteurs exogènes connus ou étant suspectés de favoriser la genèse des hémopathies myéloïdes en 2023.

II. Associations avérées entre facteurs exogènes et hémopathies myéloïdes

A. Radiations ionisantes

Les radiations ionisantes, ou rayonnements ionisants, sont des cancérogènes bien connus et longuement étudiés, notamment après la seconde guerre mondiale et les explosions atomiques d'Hiroshima et Nagasaki¹¹. De nombreuses études se sont intéressées aux survivants de ces événements, et un lien irréfutable a pu être décrit entre l'exposition aux radiations ionisantes et l'augmentation du risque de leucémie.

Différents types de rayonnements ionisants existent : (i) ceux provenant de particules *alpha*, hautement ionisants mais avec un faible pouvoir de pénétration dans les tissus vivants, (ii) ceux provenant de particules *bêta*, moins ionisants mais plus pénétrants, (iii) les rayons X, faiblement ionisants et (iiii) les rayons *gamma*, faiblement ionisants.

Ces rayonnements ionisants proviennent donc soit de particules soit de la propagation d'ondes électromagnétiques et les populations exposées sont des groupes professionnels spécifiques, hormis lors de circonstances exceptionnelles (accidents, bombardements, ...). La contamination de l'air domestique par le radon, gaz radioactif naturellement présent dans le sol ou les matériaux de construction, représente un mécanisme important d'exposition à ces rayonnements¹⁸.

Les rayonnements ionisants sont classés comme cancérogènes pour l'homme, de classe 1 selon l'IARC, qui classe les éléments susceptibles d'être cancérogènes en quatre catégories¹¹. Les quatre catégories de l'IARC sont : (1) « agent cancérogène », (2A) « agent probablement cancérogène », (2B) « agent peut être cancérogène » et (3) « agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme »¹⁹.

Afin de standardiser les mesures, à la fois de dose absorbée anciennement mesurée en *radiation absorbed dose* (rad), et d'ionisation des tissus anciennement mesurée en *röntgen equivalent man* (rem), ont été créées le Gray (Gy), équivalent à 100 rads, et le Sievert (Sv), équivalent à 100 rems.

La mesure de 100 mSv/an est celle retenue par l'*International Atomic Energy Agency* (IAEA) comme ayant un effet pro-leucémogène démontré²⁰. Cependant, actuellement, de nombreuses études s'intéressent aux faibles doses (<100mSv), et une augmentation du

risque de développer des cancers solides ou des hémopathies semble malgré tout présente à ces doses^{21,22,23}.

La limite d'exposition professionnelle est de 20 mSv/an. La catégorie professionnelle la plus exposée, les personnels navigants de l'aviation civile, reçoit une dose individuelle moyenne de 2,1 mSv/an en 2018²⁴.

Concernant les examens d'imagerie, une mammographie équivaut à 0,3 mSv, soit 1,5 mois d'exposition naturelle alors qu'un PET-scan correspond lui à 4,5 mSv, soit 2 ans d'exposition naturelle. C'est pourquoi les examens d'imagerie doivent être utilisés avec précaution et pourquoi les professionnels en lien avec ceux-ci suivent une réglementation stricte quant à leur exposition, notamment le calcul de la dose cumulée de radiations reçue annuellement²⁵.

Les rayonnements ionisants impactent particulièrement l'acide désoxyribonucléique (ADN), et de nombreuses études ont cherché à mieux appréhender ces mécanismes, dont les principaux sont : (i) des cassures de l'ADN simple brin, qui sont peu carcinogènes car bien réparés par les systèmes de réparation de l'ADN²⁶, (ii) des cassures de l'ADN double brin, qui jouent certainement un rôle carcinogène majeur²⁷ et dont la fréquence augmente avec l'intensité de l'exposition aux rayonnements ionisants²⁸, (iii) des modifications épigénétiques, (iv) des aberrations chromosomiques, (v) des modifications de séquence génétique et (vi) une tendance à l'apoptose cellulaire²⁹. Il est d'ailleurs complexe de déterminer quelle est la part des mutations génétiques et celle des modifications épigénétiques dans la progression des cellules saines vers des cellules oncogènes.

Au-delà des effets directs des radiations ionisantes sur les cellules et notamment leur ADN, d'autres mécanismes sont étudiés, tels que le *Radiation Induced Bystander Effect* (RIBE), qui correspond à l'impact des cellules irradiées sur leur environnement. Les mécanismes exacts sont encore inconnus, mais cela pourrait être lié à la libération de facteurs solubles dans le milieu extracellulaire ou à la communication cellulaire *via* les jonctions communicantes cellulaires^{30,31}.

Association avec les LAM

Le lien entre l'exposition aux radiations ionisantes et l'augmentation du risque de développer une LAM a tout d'abord été démontré chez les survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, qui ont été suivis à partir de 1950 dans l'étude *Life Span*

Study (LSS), co-organisée par le Japon et les États-Unis. Cette étude montre une relation dose/effet, le groupe ayant le plus haut risque de développer une LAM étant celui des sujets les plus jeunes, et donc des sujets les plus longuement exposés³².

Suite à ces découvertes, différentes populations ont été étudiées : les professionnels du nucléaire^{33,34}, les professionnels de santé exposés aux radiations³⁵, ainsi que les patients fréquemment exposés aux rayonnements ionisants *via* des examens d'imagerie ou *via* des irradiations à but thérapeutique^{36,37}. Dans ces différentes populations, une augmentation du risque de développer une LAM a été démontrée, ce qui a ouvert la voie à des régulations strictes concernant l'exposition aux radiations ionisantes^{34,35,36,37}.

Association avec les SMD

Le lien entre l'exposition aux radiations ionisantes et l'augmentation du risque de développer un SMD a été démontré plus tardivement que l'augmentation du risque de LAM, car il a été moins étudié. Mais des études rétrospectives réalisées notamment sur la cohorte de l'étude LSS ont clairement démontré un lien dose/effet entre l'exposition aux radiations ionisantes et le risque de développer un SMD³⁸.

Association avec les SMP

Le lien entre l'exposition aux radiations ionisantes et l'augmentation du risque de développer un SMP dépend fortement du type de pathologie considéré. Ainsi, il a été démontré un lien entre cette exposition et l'augmentation du risque de LMC chez les patients de l'étude LSS³⁹. La PV a, quant à elle, été peu étudiée : les quelques résultats disponibles ne sont pas en faveur d'un lien entre celle-ci et les radiations ionisantes⁴⁰.

B. Benzène

Le benzène, composé d'un cycle aromatique, est un polluant atmosphérique omniprésent venant de l'industrie humaine. Il est utilisé comme solvant dans de nombreuses industries, mais est aussi présent dans la fumée du tabac, l'essence et les gaz d'échappement des véhicules thermiques. Son utilisation est maintenant limitée, cependant il reste très utilisé dans l'industrie (pétrolière, chimique...) comme intermédiaire de réaction¹².

Les fortes expositions au benzène sont principalement professionnelles ($<3,00 \text{ mg/m}^3$), mais il peut être retrouvé dans l'air ou l'eau à des concentrations faibles ($<0,005 \text{ mg/m}^3$) dans les pays développés, et à des doses plus importantes encore dans les pays moyennement ou peu développés¹². L'exposition au benzène se fait principalement par inhalation, ou par voie cutanée dans une moindre mesure.

Le benzène est métabolisé principalement par le foie mais aussi par les poumons. Ses métabolites sont toxiques et pourront par la suite être de nouveau métabolisés dans la moelle osseuse. En effet, la toxicité du benzène est réduite lors de sa co-administration avec du toluène, qui agit comme un inhibiteur compétitif des voies métaboliques du benzène : la toxicité du benzène passe donc par sa métabolisation⁴¹.

Le rôle des métabolites du benzène dans sa toxicité a été longuement étudié, mais il n'a pas été relevé de métabolite portant à lui seul une activité cancérogène. Il est plus probable que la toxicité du benzène résulte de l'action des différents métabolites de façon globale, voire d'une combinaison de ces métabolites⁴² (**Figure 3**).

La métabolisation du benzène entraîne la formation de radicaux libres, et ce à différentes étapes. Ceux-ci interfèrent avec de nombreuses fonctions physiologiques. Le benzène possède une action génotoxique (en induisant des ruptures de brins d'ADN, des lésions oxydatives, des mutations génétiques et des aberrations chromosomiques) ainsi qu'une action immunosuppressive *via* son hématotoxicité et enfin une action sur la prolifération et la diminution de l'apoptose des cellules, notamment leucémiques¹².

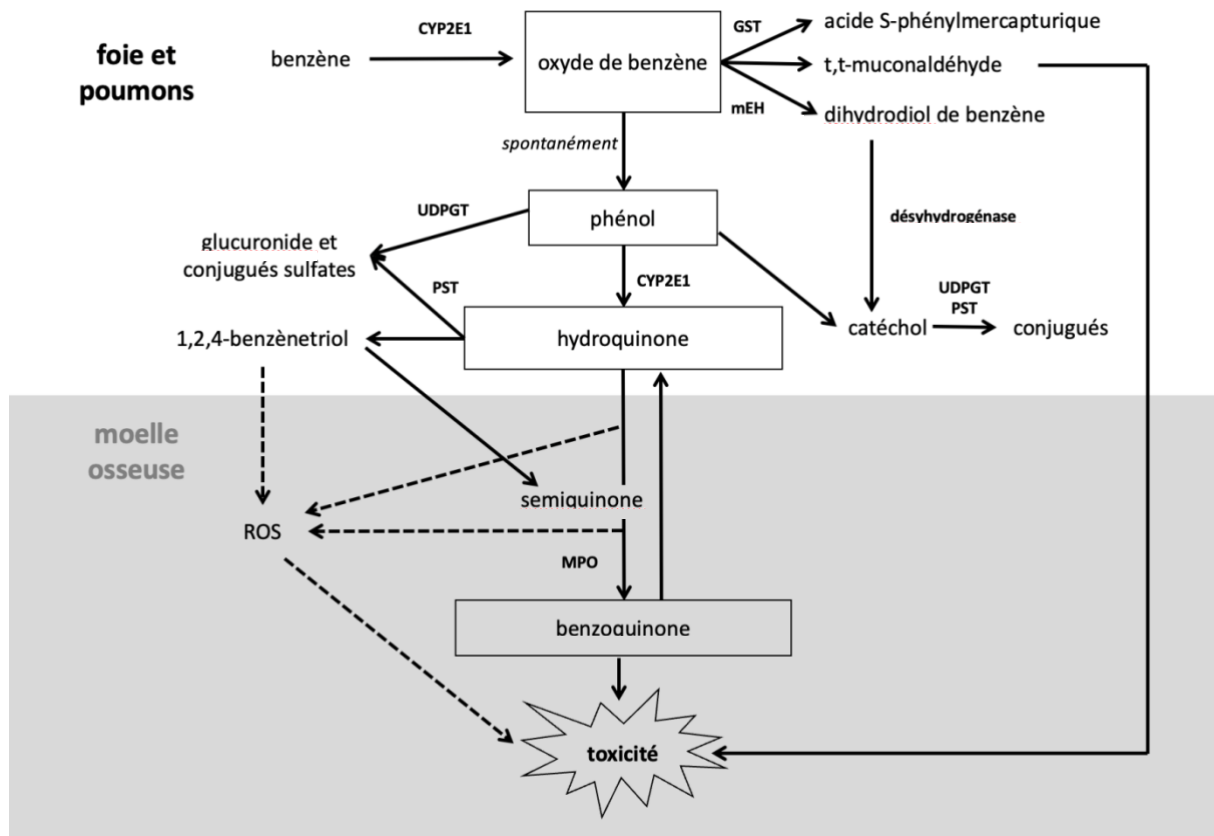


Figure 3 : Principales voies de métabolisation du benzène, du foie à la moelle osseuse, d'après McHale *et al.*⁴³. GST : Gluthation-S-Transferase, mEH : epoxyde hydrolase microsomale, MPO : myeloperoxydase, PST : Phénol Sulfotransférase, UDPGT : uridine diphosphate glucuronosyltransférase, ROS : dérivé réactif de l'oxygène.

Depuis 1979, le benzène est classé comme cancérigène pour l'homme (classe 1 de l'IARC), notamment en raison de son implication dans la leucémogénèse¹². Une association entre son exposition et le risque accru de développer une LAM est confirmée. En revanche, celles entre son exposition et l'augmentation du risque de développer une leucémie myéloïde chronique (LMC) ou même une hémopathie lymphoïde comme une leucémie aigüe lymphoïde (LAL), une leucémie lymphoïde chronique (LLC), un myélome multiple (MM) ou un lymphome non hodgkinien (LNH) sont documentées par plusieurs études^{44,45,46,47,48} mais manquent encore de puissance¹².

Association avec les LAM

Le lien entre l'exposition au benzène et l'augmentation du risque de développer une LAM est bien connu. Il a été suspecté dès 1928⁴⁹, et a été définitivement établi dans les années 1970. Une relation exposition/risque a également été démontrée dans une étude de cohorte chinoise à l'aide de mesure des concentrations de benzène⁵⁰.

Association avec les SMD

Pour les mêmes raisons que pour l'association entre l'exposition aux radiations ionisantes et la survenue d'un SMD, l'association entre l'exposition au benzène et la survenue d'un SMD est difficilement évaluable dans la littérature.

Mais récemment, des études se sont intéressées au lien entre l'exposition au benzène et le risque de développer un SMD, que ce soit en ré analysant les données d'études passées, ou en réalisant de nouvelles études. Elles ont montré un lien entre l'exposition au benzène et le risque de développer un SMD, notamment avec une corrélation entre l'intensité de l'exposition et le risque de développer un SMD^{44,45}.

Association avec les SMP

L'IARC considère qu'une association existe entre l'exposition au benzène et le risque de développer une LMC. Cependant, plusieurs grandes études de cohorte n'ont pas montré d'association significative mais seulement des tendances en population générale⁴⁸ ou bien dans des groupes professionnels spécifiques comme les professionnels de l'industrie pétrolière⁴⁵.

C. Hémopathies secondaires à des traitements

Les néoplasies myéloïdes *post* thérapies cytotoxiques (MN-pCT) comprennent les leucémies aiguës myéloïdes *post* thérapies cytotoxiques (AML-pCT), les syndromes myélodysplasiques *post* thérapies cytotoxiques (MDS-pCT), et les syndromes mixtes myéloprolifératif/myélodysplasiques *post* thérapies cytotoxiques (MDS/MPN-pCT)⁵¹. Ils sont maintenant bien connus, et ont été classés comme une entité à part dans la dernière classification des pathologies myéloïdes par l'OMS⁵¹. Ils sont secondaires à des traitements médicamenteux cytotoxiques (agents alkylants, inhibiteurs de topoisomérase II...), des radiothérapies ionisantes, ou bien des traitements immunosuppresseurs, dont les indications les plus fréquentes sont le traitement des tumeurs solides, notamment des cancers du sein ou des LNH⁵², ou bien de pathologies auto-immunes⁵³.

Les mécanismes de toxicité des traitements sont souvent liés à leur activité anti-tumorale :

- Les agents alkylants vont former des liaisons covalentes avec l'ADN (liaisons simples pour les agents « monofonctionnels » ou doubles pour les agents « bi-fonctionnels ») et transférer des groupements alkyles (le plus souvent méthyle -CH₃), qui vont interférer avec les processus de réplication et transcription. Leur action est efficace car ceci impacte particulièrement les cellules à renouvellement rapide, comme les cellules cancéreuses. Cependant, les autres cellules de l'organisme sont également touchées car le système de réparation de l'ADN (en l'occurrence le système de réparation par excision de nucléotides) ne permet pas de réparer toutes les lésions⁵⁴.
- Les inhibiteurs de topoisomérase, notamment de la topoisomérase II, sont des médicaments qui agissent en empêchant la réplication de l'ADN par inhibition des topoisomérases. Celles-ci sont des enzymes qui contrôlent la structure topologique de l'ADN en générant des coupures de l'ADN puis une religation de celui-ci. Les inhibiteurs de topoisomérase engendrent de par leur activité pharmacologique des cassures doubles brins de l'ADN car ils empêchent la religation, ce qui donne lieu à des brins libres d'ADN, qui sont dégradés par un système d'apoptose⁵⁵. Mais les brins d'ADN libres non dégradés par ce système possèdent une forte activité mutagène, qui peut être relié au risque de MN-pCT⁵⁴.
- Les anti-métabolites sont des analogues structuraux des bases nucléiques qui vont s'incorporer dans l'ADN à la place des bases puriques ou pyrimidiques, ou bien inhiber les voies métaboliques participant à la biosynthèse de ces bases. Parmi les médicaments existants, le méthotrexate est le plus connu des antifoliques, le 5-fluoro-uracile est le chef de file des antipyrimidiques, et l'azathioprine, dont le métabolite actif est la 6-mercaptopurine, est le chef de file des antipuriques. Prenons l'exemple de la toxicité de l'azathioprine. L'azathioprine est métabolisé en 6-thioguanine, qui va s'intégrer dans l'ADN et perturber la réplication de celui-ci. Cependant, dans certaines cellules déficientes en mécanisme de réparation de l'ADN (notamment le système de réparation des mésappariements de l'ADN), les lésions provoquées par la 6-thioguanine pourraient entraîner la formation de clones pré-leucémiques⁵⁶.

L'une des explications de la survenue de MN-pCT chez certains patients serait la préexistence d'une hématopoïèse clonale au moment du traitement du premier cancer. Les cellules atteintes d'hématopoïèse clonale seraient sélectionnées en raison de leur plus grande résistance à l'apoptose et de leur meilleure adaptabilité dans un contexte de pression de sélection due aux traitements cytotoxiques et dans un environnement médullaire altéré⁵⁷ (**Figure 4**).

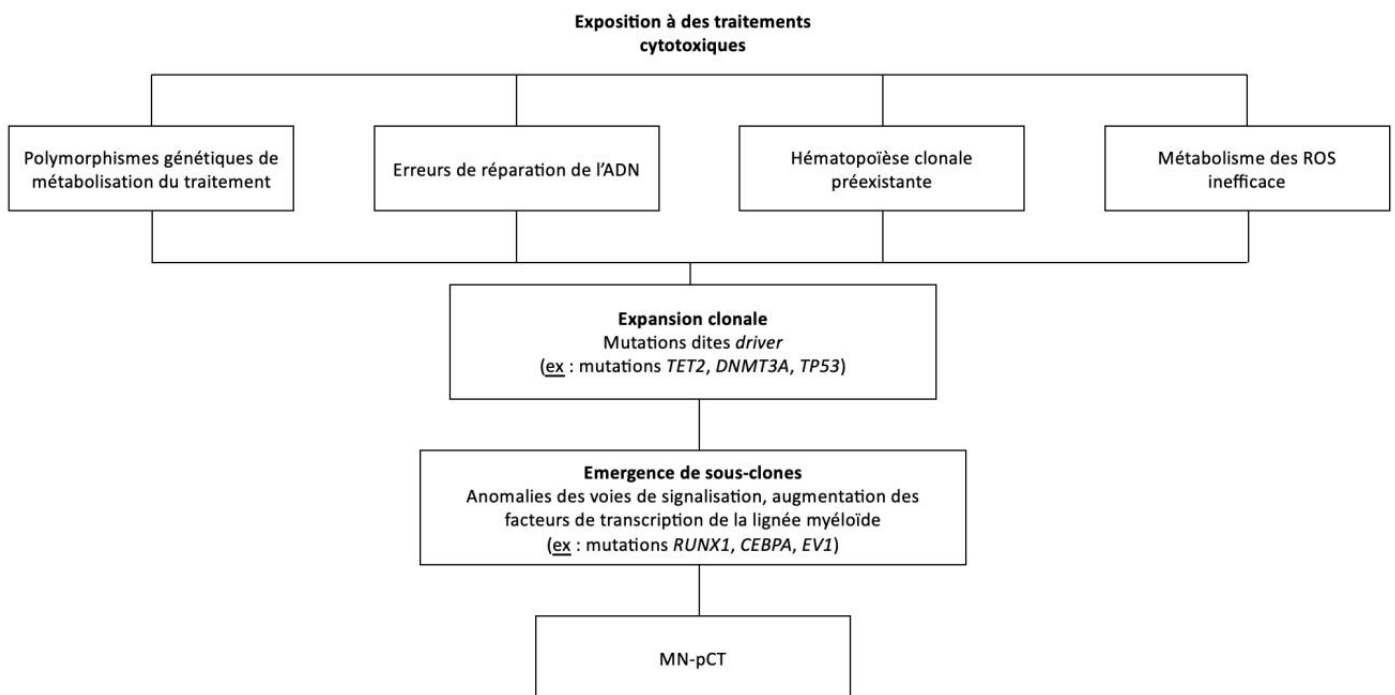


Figure 4 : Genèse d'une MN-pCT d'après Zahr *et al.*⁵⁸. ROS : dérivé réactif de l'oxygène. Plusieurs pistes sont à l'étude concernant la genèse des MN-pCT, qui est très probablement multifactorielle.

Association avec les LAM

Les AML-pCT représentent 7% des diagnostic de LAM⁵², et sont souvent de mauvais pronostics avec des caryotypes complexes, notamment des délétions partielles ou complètes des chromosomes 5 ou 7⁵⁹, et une survie moyenne plus courte que les LAM *de novo*⁶⁰. Les patients développant une AML-pCT sont souvent non éligibles aux chimiothérapies intensives du fait d'un antécédent de cancer, parfois encore actif, de cytopénies liées aux traitements cytotoxiques, ou d'un environnement médullaire endommagé par des radiations ionisantes, ce qui impacte négativement la survie moyenne⁶¹.

Association avec les SMD

Les MDS-pCT représentent jusqu'à 20% des SMD, notamment en raison de l'évolution des thérapies et donc l'allongement de l'espérance de vie des patients traités^{58,62}. Les MDS-pCT sont plus souvent associés à des caryotypes plus complexes que les SMD *de novo*⁵⁹, ce qui pourrait être expliqué par l'exposition à des traitements endommageant l'ADN au préalable, et favorisant donc l'apparition d'une sous population clonale anormale. La survie moyenne (OS) des patients atteints de MDS-pCT est de seulement 16 mois⁶³.

Association avec les SMP et les syndromes frontières SMP/SMD

Il n'a pas été démontré de lien franc entre les thérapies cytotoxiques et l'augmentation du risque de développer un SMP, notamment une LMC^{64,65}.

Les MN-pCT sont principalement connus pour être constitués de MDS-pCT et AML-pCT, mais il existe également des cas décrits de CMML-pCT⁶⁶. Les CMML-pCT représentent jusqu'à 11% des LMMC, avec des caryotypes plus complexes, une survie moyenne plus courte, et une période de rémission plus courte^{67,68}.

D. Formaldéhyde

Le formaldéhyde est une substance chimique qui, à température ambiante, se présente sous forme gazeuse, inodore et suffocante. Il est plus souvent commercialisé sous sa forme liquide, le formol. L'exposition au formaldéhyde est à la fois professionnelle et environnementale. Il est estimé que plus de 190 000 travailleurs seraient aujourd'hui exposés en France. Les professions les plus exposées sont le secteur de la santé (anatomopathologistes principalement), l'agriculture, l'industrie chimique et les pompes funèbres. L'exposition environnementale se fait, quant à elle, *via* l'air, dans les lieux de vie, les logements ou les bureaux¹³.

Les éléments mono carbonés sont indispensables à de nombreux processus physiologiques, notamment la biosynthèse des bases puriques et pyrimidiques. Le formaldéhyde fait partie de ces composées et est présent physiologiquement comme intermédiaire de réaction dans toutes les cellules métaboliquement actives⁶⁹ ; il est de ce fait rapidement métabolisé. Le formaldéhyde en solution aqueuse entre en équilibre

dynamique avec le méthylène glycol ou monohydrate de formaldéhyde, qui est certainement sa forme de transport jusqu'à la moelle osseuse (**Figure 5**).

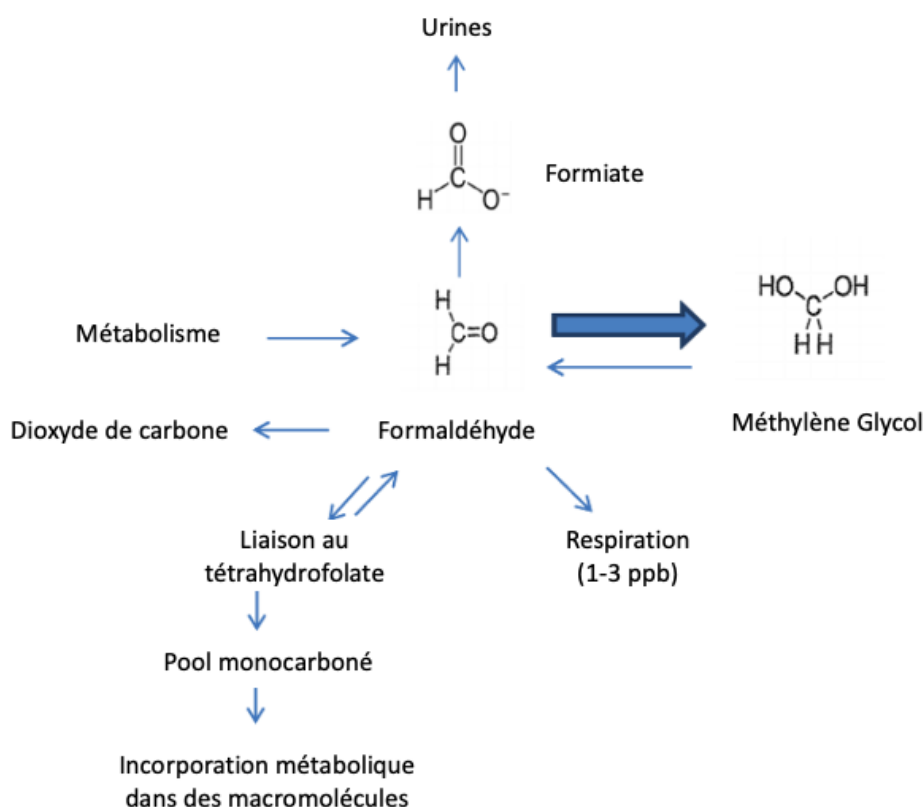


Figure 5 : Métabolisme du formaldéhyde d'après Golden *et al.*⁷⁰. Le formaldéhyde entre en équilibre avec le méthylène glycol en milieu aqueux. Il est éliminé dans les urines ou par la respiration (ppb : *part per billion*).

Le formaldéhyde possède des propriétés irritantes reconnues qui engendrent une inflammation chronique des cellules des muqueuses respiratoires. En revanche, les mécanismes qui provoquent son action leucémogène sont encore en cours d'investigation. Trois grands mécanismes possibles ont été retenus et sont : (i) des dommages directs sur les cellules souches dans la moelle osseuse, (ii) des dommages sur les cellules souches circulantes, (iii) des dommages sur les cellules pluripotentes présentes au niveau des sinus et du nez⁷¹.

Le formaldéhyde est classé comme cancérigène pour l'homme, de classe 1 selon l'IARC depuis 2004, notamment en raison de son implication dans la leucémogénèse¹³. Pour ce qui est de la réglementation européenne, il n'est classé que comme cancérigène de classe 1B (substance dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est suspecté), et ce depuis 2014.

Les 3 méta-analyses sur lesquelles se sont basé le classement de l'IARC pour établir le lien de causalité entre l'exposition au formaldéhyde et l'augmentation du risque de développer une leucémie n'ont pas détaillé les sous-types de leucémies étudiés^{72,73,74}. Une revue de la littérature publiée en 2019 s'intéressant plus précisément aux LAM n'a pas conclu à un lien entre l'exposition au formaldéhyde et l'augmentation du risque de LAM⁷⁵. Le lien entre l'exposition au formaldéhyde et l'augmentation du risque de leucémie a donc été validé par l'IARC, mais des études plus précises devront être menées afin de préciser le type de leucémie impliquée, notamment la part d'hémopathies myéloïdes.

III. Associations en cours d'investigation entre facteurs exogènes et hémopathies myéloïdes

A. Pesticides

Les pesticides sont des substances chimiques utilisées pour lutter contre les organismes nuisibles aux cultures, et ainsi les protéger. Il s'agit d'un terme générique rassemblant les produits dits « phytosanitaires », mais également des pesticides à usage domestique tels que les shampoings antipoux ou les boules antimites. Dans notre cas, nous nous intéresserons aux produits utilisés dans l'agriculture, qui peuvent être des insecticides, des fongicides, des herbicides et des parasitocides, dont les produits phytosanitaires, autrefois appelés « pesticides à usage agricole ». Il existe un grand nombre de familles chimiques parmi les pesticides, notamment les organophosphorés, les pyréthrinoides, les carbamates, les dithiocarbamates, les pyridines-bipyridiliums,...

Les voies d'exposition aux pesticides sont nombreuses, avec deux grandes catégories d'exposition : (i) les fortes doses, qui correspondent aux expositions professionnelles (agriculteurs, fabricants de pesticides), et liées à des expositions cutanées ou respiratoires, et (ii) les faibles doses, qui s'appliquent à la population générale et dont l'exposition se fait *via* l'ingestion d'eau ou d'aliments contenant des résidus de pesticides, *via* l'inhalation de gazs, vapeurs ou poussières, ou *via* l'utilisation domestique d'herbicides ou autres pesticides (Figure 6).

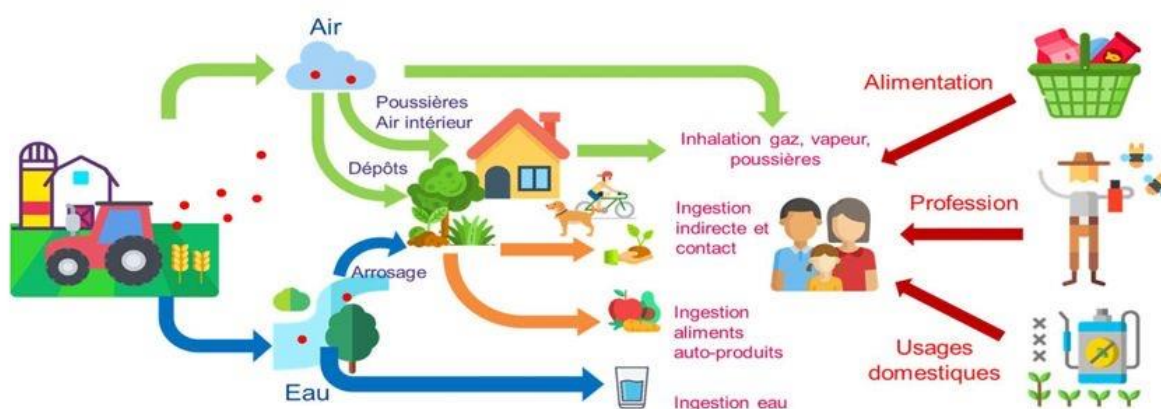


Figure 6 : Voie d'exposition aux pesticides de la population générale. Exposition de la population générale aux pesticides *via* l'air, l'eau, l'alimentation, leur profession et les usages domestiques. Source : Santé Publique France.

L'ensemble de la vie des pesticides, à l'instar des médicaments, depuis leur formulation, leur mise sur le marché, et leur impact sur l'environnement (effets sur la biodiversité, persistance dans l'environnement, présence de résidus dans les aliments...) est très réglementée que cela soit au niveau européen ou au niveau national. La question de la présence de résidus de pesticides dans les aliments ou dans les nappes phréatiques est un sujet surveillé de très près par les instances européennes et françaises, avec des publications annuelles de *European Food Safety Authority* (EFSA). Un programme de surveillance coordonné existe au niveau européen mais également au niveau national pour vérifier que des produits, sélectionnés sur le marché alimentaire, ne dépassent pas les Limites Maximales de Résidus (LMR). Il existe une LMR définie pour chaque couple « denrée (fruit, légume ou céréale) – substance active de pesticide », qui sont établies selon les données toxicologiques disponibles.

Les pesticides sont également classés selon leur toxicité, en fonction de leur dose létale 50 (DL₅₀) pour le rat, qui est séparée en cinq classes : (i) classe Ia, « extrêmement dangereux », (ii) classe Ib « très dangereux », (iii) classe II « modérément dangereux », (iv) classe III « légèrement dangereux », (v) classe U « peu susceptible de présenter un danger aigu » (**Tableau I**).⁷⁶ Cette classification existe depuis 1975 et est régulièrement mise à jour par l'OMS. Elle est basée sur la toxicité aiguë par voie dermique et par voie orale chez le rat, qui correspondent aux deux expositions principalement retrouvées dans la population.

Tableau I : Classification des pesticides selon l'OMS. Les pesticides sont classés en cinq catégories en fonction du danger qu'ils présentent pour la santé humaine. La Dose Létale 50 (DL₅₀) chez le rat, par voie orale et dermique, permet cette classification.

Classe		DL ₅₀ pour le rat (mg/kg de poids corporel)	
		Voie orale	Voie dermique
Ia	Extrêmement dangereux	< 5	< 50
Ib	Très dangereux	5 à 50	50 à 200
II	Modérément dangereux	50 à 2000	200 à 2000
III	Légèrement dangereux	Plus de 2000	Plus de 2000
U	Peu susceptible de présenter un danger aigu	5000 ou plus	

L'enjeu de santé publique que représente l'exposition aux pesticides, qu'elle soit professionnelle ou bien *via* les résidus dans la population générale, a été bien entendue par les agences de santé, notamment depuis que le lien entre l'exposition à des pesticides et l'augmentation du risque d'hémopathie lymphoïde a été prouvé^{77,78}, et que celui avec l'augmentation du risque d'hémopathie myéloïde est fortement suspecté^{79,80}. Ainsi, plusieurs études nationales telles que l'étude Esteban, visant à mieux connaître l'exposition de la population générale à certaines substances de l'environnement dont des pesticides (**Figure 7**), ou l'étude Ecophyto, visant à réduire et améliorer l'utilisation des produits phytosanitaires ont été initiées⁸¹.

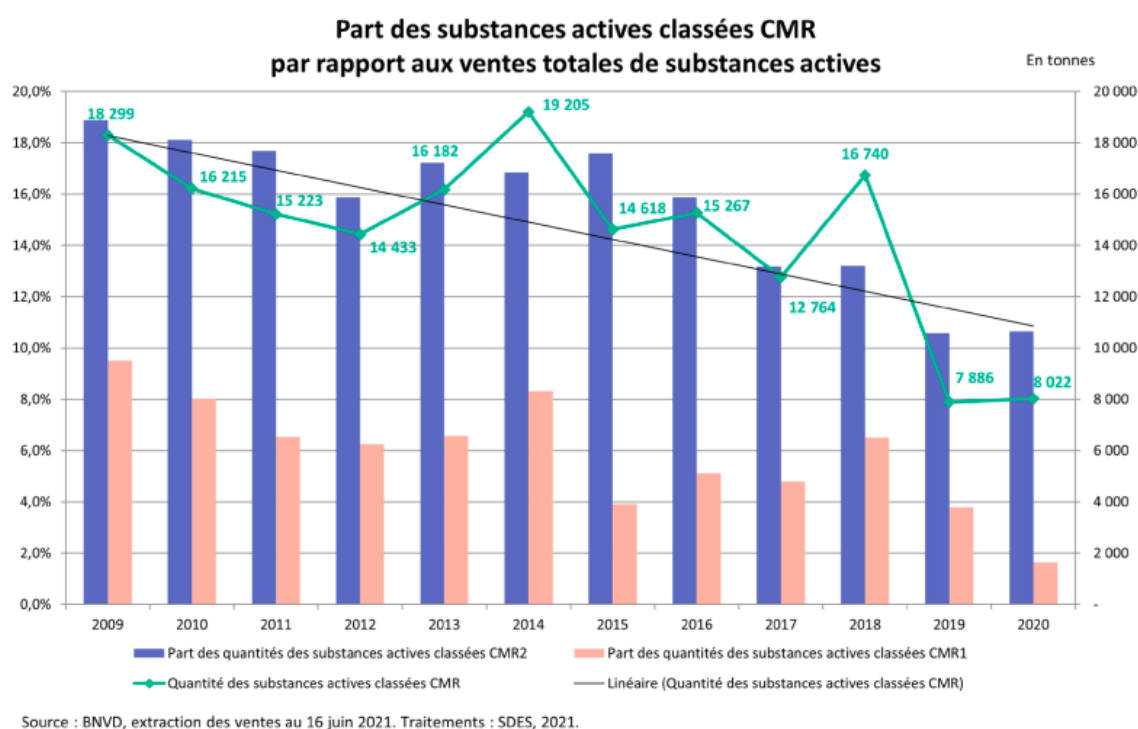


Figure 7 : Proportion des substances classées CMR. Globalement, la quantité de substances actives classées CMR diminue au cours du temps depuis 2009. CMR : Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique. Une substance CMR 1 est une substance dont le potentiel cancérogène ou la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains ou la toxicité pour la reproduction humaine est avéré ou supposé. Une substance CMR 2 est une substance dont le potentiel cancérogène ou la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains ou la toxicité pour la reproduction humaine est suspecté. Source : Ministère de la Transition Ecologique.

Plusieurs études concernent le mécanisme d'action des pesticides sur les cellules de la moelle osseuse. Lorsqu'on s'intéresse à l'effet des pesticides sur la population générale, l'étude de tous les pesticides présents sur le marché est irréalisable en pratique. Les équipes de recherche ont donc travaillé à partir d'un « cocktail » de très faibles doses des 7

pesticides les plus retrouvés dans l'environnement (manèbe, mancozèbe, iprodione, imazalil, chlorpyrifos-éthyl, diazinon et diméthoate)⁸². Il a ainsi pu être prouvé que les pesticides ont un effet dose-dépendant entraînant une augmentation de la sénescence des cellules stromales mésenchymateuses (CSM)⁸³, ainsi qu'une augmentation dose dépendante de la production des *Reactive Oxygen Species* (ROS) par les CSM⁸³. De même, une équipe tourangelle a montré que l'exposition à ce cocktail de très faibles doses de pesticides provoque une diminution de l'activité de l'Aldéhyde Déshydrogénase 2 (ALDH2), qui a pour conséquence une accumulation en acétaldéhyde, ainsi qu'une augmentation des altérations de l'ADN dans les CSM médullaires. Ces anomalies pourraient être associées à des pathologies hématologiques car elles sont également retrouvées dans les CSM des patients atteints de SMD⁸⁴.

Association avec les LAM

Le lien entre l'exposition aux pesticides et l'augmentation du risque de LAM a été étudié par plusieurs études et méta-analyses, et il semblerait que cette exposition favorise la survenue de LAM dans la population professionnelle exposée à de fortes doses de pesticides^{79,80}. Ainsi, une méta-analyse de 2007 réalisée par une équipe belge a conclu à une corrélation positive entre l'exposition aux pesticides et le risque de développer une LAM, avec un *Odds Ratio* (OR) = 1,55 (95% IC 1,02-2,34)⁷⁹. Une autre méta-analyse réalisée par une équipe tourangelle publiée en 2021 a également conclu à une corrélation positive entre l'exposition aux pesticides et le risque de développer une LAM, avec un OR = 1,51 (95% IC 1,10-2,08)⁸⁰.

Association avec les SMD

Le lien entre l'exposition aux pesticides et l'augmentation du risque de développer un SMD est suspecté mais non avéré. Plusieurs études cas-témoins se sont intéressées à cette association, depuis les années 90 aux États-Unis⁸⁵ jusqu'à la plus récente, en 2017, toujours aux États-Unis⁸⁶. Certaines de ces études se sont intéressées à différentes catégories de pesticides en sous-catégorisant les populations par exposition aux herbicides, aux insecticides⁸⁷,... D'autres études ont préféré diviser les sujets en deux groupes, ceux exposés à de fortes doses de pesticides (exposition professionnelle) et ceux exposés à de faibles doses de pesticides⁸⁸ (exposition de la population générale).

Deux méta-analyses ont été réalisées concernant cette association, une réalisée par une équipe chinoise en 2014⁸⁹, et une par un français en 2023⁹⁰. Ainsi, la méta-analyse de 2014 retrouve une corrélation entre l'exposition aux pesticides et l'augmentation du risque de développer un SMD, avec un OR = 1,95 (95% IC 1,23-3,09), et dans les sous-groupes par type de pesticides, l'augmentation du risque de développer un SMD n'était retrouvée qu'avec les insecticides⁸⁹. Pour ce qui est de la méta-analyse de 2023, elle retrouve une corrélation entre l'exposition aux pesticides et l'augmentation du risque de développer un SMD, avec un OR = 1,77 (95% IC 1,35-2,31). Mais cette étude note une forte hétérogénéité des résultats des études incluses, principalement de l'exposition aux pesticides chez les cas et les témoins, due à une définition de l'exposition aux pesticides imprécises, presque toujours qualitative et non quantitative⁹⁰.

Association avec les SMP

Le nombre d'études concernant le lien entre l'exposition aux pesticides et l'augmentation du risque de développer un SMP est bien inférieur à celui des études à propos des LAM ou des SMD. Cela vient principalement du fait que de nombreuses publications s'intéressent aux leucémies au sens global du terme, sans réaliser de sous-catégorie de population par type de leucémie. De même, lorsque les patients sont classés suivant leur type de leucémie, la distinction la plus couramment faite est celle des leucémies aiguës d'un côté, et chroniques de l'autre. Les quelques études portant sur les SMP se concentrent ainsi majoritairement sur les LMC.

Une méta-analyse publiée en 2007 retrouve ainsi un lien positif entre exposition aux pesticides et augmentation du risque de LMC uniquement chez les hommes (OR = 1,39, 95% IC 1,03-1,88)⁷⁹. D'autres études sont donc indispensables pour pouvoir éclaircir ce lien potentiel entre exposition aux pesticides et LMC, ainsi que des études s'intéressant à la maladie de Vaquez, à la LMMC et à la TE.

B. Dioxines

Les dioxines, dans son sens le plus large, constituent un groupe de composés chimiquement apparentés, qui regroupe deux hydrocarbures polycycliques chlorés, les

dioxines (polychlorodibenzodioxines) et les furanes (polychlorodibenzofuranes). C'est une famille de Polluants Organiques Persistants (POP) dans l'environnement, au même titre que les pesticides. Ils peuvent persister dans le sol, l'eau et les sédiments pendant de nombreuses années. Les dioxines sont formées par une combinaison de benzène, de carbone et de chlore. Elles sont produites par l'industrie dans un grand nombre de procédés de fabrication, lors de l'utilisation de produits contenant du chlore, ou accidentellement lors de la combustion que cela soit d'ordures ménagères ou dans des feux de forêts¹⁴.

La famille des dioxines comporte environ 210 composés identifiés et présents dans l'environnement, mais un seul est reconnu comme cancérogène certain pour l'homme (classe 1 de l'IARC), le 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD)¹⁴, suite notamment à l'accident survenu à Seveso en Italie en 1976. Plusieurs études ont porté sur le TCDD, principalement en Italie à Seveso⁹¹ (le TCDD est aussi appelé « dioxine de Seveso »), mais également chez les vétérans américains de la guerre du Vietnam^{92,93}, car le TCDD est un contaminant fréquent de l'« agent orange », un herbicide utilisé par l'armée américaine lors de la guerre du Vietnam.

Le TCDD est reconnu comme favorisant l'apparition de cancers des tissus mous, de plusieurs pathologies lymphoïdes (LNH, LLC, LH)⁹⁴, mais son implication dans les hémopathies myéloïdes est moins évidente. Plusieurs études ont étudié le lien entre l'exposition aux dioxines et l'augmentation du risque de LAM, mais sans mettre en évidence de lien statistiquement significatif⁵.

C. Agents infectieux

Certains agents infectieux sont bien connus pour être des facteurs de risque de cancers, avec notamment des associations avérées, par exemple entre certains papillomavirus et des cancers du col de l'utérus ou des amygdales, entre *Helicobacter pylori* et les cancers de l'estomac, ...

S'agissant des hémopathies, les associations les plus connues sont liées à des pathologies lymphoïdes, avec notamment le lien entre l'infection par le virus *Epstein-Barr* et des lymphomes de Hodgkin ou Burkitt, ou entre l'infection par le *Human T-Lymphotropic Virus 1* (HTLV-1) et la leucémie à cellules T de l'adulte. Cependant, aucune association n'a

pour le moment été retenue entre des hémopathies myéloïdes et des infections virales, bactériennes ou parasitaires.

Parmi les agents infectieux étudiés, on retrouve notamment les hépatites B et C. En effet, des études (études cas-témoin ou méta-analyses) retrouvent des associations possibles entre l'infection par les hépatites B ou C et l'augmentation du risque de développer une hémopathie myéloïde^{95,96,97}. Cependant, ces résultats nécessitent d'être confirmés par d'autres études, car des biais peuvent être présents comme la réactivation d'hépatites virales lors du traitement des hémopathies myéloïdes par immunosuppresseur, ou bien l'exposition à d'autres facteurs de risque tels que le benzène ou le tabac. Les résultats sont par ailleurs inconstants, avec par exemple deux études contradictoires, une étude coréenne trouvant un lien entre hépatite B et LAM⁹⁶ mais pas entre hépatite C et LAM, et une autre étude américaine trouvant un lien entre hépatite C et LAM⁹⁸ mais pas entre hépatite B et LAM. Le lien entre les hépatites B et C et les hémopathies myéloïdes reste donc très incertain et nécessite d'être plus largement étudié.

Un autre agent infectieux très étudié pour son implication dans le développement du cancer de l'estomac et dans les lymphomes du *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* (MALT), *Helicobacter pylori*, a été faiblement étudié dans les hémopathies myéloïdes. Une équipe grecque s'est ainsi intéressée à son implication dans les SMD, et proposerait une association entre l'infection à *Helicobacter pylori* et l'augmentation du risque de développer un SMD⁹⁹, tout en supposant que l'infection pourrait également jouer un rôle protecteur contre la transformation en leucémie aïgue¹⁰⁰. Il peut donc être considéré que, faute d'études de plus grande envergure, le lien entre l'infection à *Helicobacter pylori* et l'augmentation du risque de développer une hémopathie myéloïde ne peut être retenu.

Le parvovirus B19, un virus provoquant des érythèmes infectieux chez les enfants et pouvant être pourvoyeur d'avortement spontané et de mort fœtale tardive chez la femme enceinte, en raison de l'érythropénie engendrée, a également été étudié dans le cadre d'un lien possible entre l'infection par celui-ci et l'augmentation du risque d'hémopathie myéloïde. Principalement étudié concomitamment à d'autres virus (comme l'herpèsvirus humain de type 6 et le virus *Epstein-Barr*) dans les leucémies aiguës de l'enfant, il a été évoqué que le parvovirus B19 pourrait en favoriser la survenue. Cependant, la part de leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloïdes n'a pas été évoqué et le mécanisme d'action pas clairement décrit, au-delà du tropisme érythroblastique du parvovirus B19¹⁰¹.

Dans un autre article du même auteur, 7 cas de SMD décrits comme « en lien avec le parvovirus B19 » ont été relevés, mais il est difficile d'en tirer des conclusions. Le lien entre l'infection par le parvovirus B19 et l'augmentation du risque d'hémopathie myéloïde ne peut donc être retenu.

D. Obésité

L'obésité et le surpoids sont des enjeux de santé publique majeurs en France et dans le monde, avec des incidences croissantes et des conséquences multiples sur la santé des personnes concernées. En France, la cohorte Constances visant à étudier la prévalence du surpoids et de l'obésité révèle qu'en 2016, la prévalence du surpoids est de 41,0% chez les hommes et de 25,3% chez les femmes, et que la prévalence de l'obésité globale est de 15,8% chez les hommes et 15,6% chez les femmes¹⁰². Ce problème de santé publique concerne donc près d'un français sur deux, et augmente le risque de nombreuses pathologies, qu'elles soient cardio-métaboliques, osseuses ou bien cancéreuses. Concernant les pathologies cancéreuses associées, en France, 5,4% des cancers seraient attribuables à un excès de poids, dont principalement des cancers du sein, du côlon, du rein et de l'endomètre¹⁰³. Concernant les hémopathies et notamment des hémopathies myéloïdes, la place de l'obésité comme facteur de risque reste discutée. Dans le 16^{ème} volume de l'*IARC Handbooks of Cancer Prevention*, l'IARC estime que l'absence de surpoids est un facteur protecteur contre de nombreux cancers, mais ne se prononce pas sur les hémopathies myéloïdes car les études sont parfois contradictoires et manquent souvent de puissance¹⁶. Les seules hémopathies abordées sont : le myélome multiple, pour lequel le niveau de preuve est jugé suffisant, et le lymphome B diffus à grandes cellules, pour lequel le niveau de preuve est jugé limité.

Des méta-analyses se sont intéressées au lien entre obésité et leucémie de manière générale (pathologies myéloïdes et lymphoïdes), et trouvent pour la plupart une association positive entre l'obésité et le risque de leucémie, mais qui n'est pas toujours retrouvé par sous-catégorie de leucémie^{104,105}.

Les mécanismes pouvant expliquer ce lien ne sont pas encore clairement définis, mais il semblerait que cela puisse être lié à une inflammation chronique, à un excès d'ATP présent

dans les cellules, ou, dans le cas de certaines mutations telles que des mutations du gène *FLT3*, à l'altération du métabolisme des acides gras polyinsaturés¹⁰⁶.

Association avec les LAM

L'association entre le surpoids et les LAM est la plus documentée des associations avec les hémopathies myéloïdes, mais cela ne représente malgré tout que quelques études.

Des études américaines montrent ainsi une association positive entre l'obésité et le risque de LAM^{107,108,109}, avec parfois une tendance plus marquée selon le sexe, mais il est compliqué d'estimer la part de facteurs confondants tels que le tabagisme, l'exposition à des polluants ou autres produits chimiques.

Une étude européenne portant sur 671 cas de leucémies dont 43,2% de pathologies myéloïdes, l'*European prospective investigation into cancer and nutrition*, a quant à elle conclu à un lien positif entre LAM et obésité mais seulement pour les hautes catégories d'indice de masse corporelle (IMC) chez les femmes⁴⁸.

Association avec les SMD

Le lien entre le surpoids et l'augmentation du risque de SMD a été peu étudié si ce n'est une étude américaine réalisée par le *Minnesota cancer surveillance system* publiée en 2015. Cette étude s'est intéressée à 420 cas de LAM et 265 cas de SMD. Une association significative entre le risque de développer un SMD et le surpoids a été mise en évidence mais uniquement dans le groupe des femmes. En revanche, l'association entre le risque de développer une LAM et le surpoids est bien présente chez les femmes et les hommes¹⁰⁸. Tout comme dans l'étude européenne citée dans la partie ci-dessus, le sexe semble influencer l'association du surpoids et du risque de développer une LAM ou un SMD, dans les deux cas en défaveur du sexe féminin.

Association avec les SMP

Plusieurs études s'étant intéressées au lien entre surpoids et/ou obésité et leucémie se sont également penchées sur les SMP, car le lien n'est pas encore clairement défini.

Ainsi, plusieurs études se sont intéressées au sujet, en étudiant soit les SMP dans leur ensemble soit uniquement la LMC par exemple. Plusieurs études, notamment américaines et israéliennes et ayant étudié de grandes cohortes de sujets ont conclu à un lien positif entre

obésité et augmentation du risque de développer un SMP¹¹⁰, entre obésité et augmentation du risque de SMP sans chromosome Philadelphie¹¹¹, et entre obésité et augmentation du risque de développer une LMC^{112,113}.

L'étude de 2009 réalisée par l'université du Texas et s'intéressant au lien entre l'obésité et le risque de développer une LMC apporte des résultats particulièrement intéressants car elle s'est assurée d'une similitude de ses populations témoin et contrôle sur l'exposition au tabac, à l'alcool, aux radiations ionisantes et aux polluants professionnels, permettant ainsi d'éviter les principaux biais d'exposition possibles¹¹². La seule exposition significativement différente est celle aux pesticides (plus importante dans le groupe témoin que le contrôle), qui sont reconnus comme favorisant le développement d'hémopathies myéloïdes.

E. Pathologies auto-immunes

Une étude portant sur les pathologies auto-immunes et l'augmentation du risque de développer une hémopathie lymphoïde a proposé des résultats évoquant un lien positif entre ces deux éléments¹¹⁴, mais il est primordial de ne pas oublier le biais important que peuvent représenter les traitements des pathologies auto-immunes, avec par exemple le traitement du lupus érythémateux par de l'azathioprine, un agent immunosuppresseur dérivé de la 6-mercaptopurine et connu comme étant un agent pro-leucémogène.

Le lien entre pathologie auto-immune et augmentation du risque de développer une hémopathie myéloïde est très peu étudié.

F. Champs électromagnétiques

Les champs électromagnétiques dits extrêmement basses fréquences (50 Htz à 9 kHz) sont les champs émis par les lignes à haute tension et certains appareils ménagers (sèche-cheveux, rasoirs électriques).

L'exposition aux radiations non ionisantes, notamment les champs électromagnétiques présents à proximité des lignes à haute tension (plus le voltage de la ligne est élevé, plus le champ magnétique résultant sera intense) et une augmentation possible du risque de

leucémie a déjà été étudié. Les premières études remontent aux années 1980, chez des professionnels travaillant sur des radars, dans la télégraphie ou bien des électriciens, avec des résultats non exploitables de par l'absence de temporalité entre l'exposition et l'apparition d'hémopathie, ainsi que le risque de facteurs confondants^{115,116}.

En 2002, l'IARC a classé les champs électromagnétiques extrêmement basses fréquences comme cancérogènes du groupe 2B (cancérogènes possibles), et les autres types de rayonnement non ionisant comme cancérogènes du groupe 3 (non classables)¹¹⁷. Les champs électromagnétiques extrêmement basses fréquences ont été classés dans le groupe 2B car certaines études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation des cas de leucémie infantile à leur contact, mais sans que cela ne soit retrouvé dans des études de plus grande envergure^{117,118}. Pour ce qui est de la population adulte et des hémopathies myéloïdes, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de leucémie aiguë (notamment LAM) en cas d'exposition à des champs magnétiques¹¹⁹ ou des champs magnétiques extrêmement basse fréquence¹²⁰.

G. Tabagisme

Le tabagisme, qu'il soit actif ou passif, est un facteur cancérogène bien connu de nos sociétés, notamment pour son implication dans le développement du cancer du poumon (lien connu depuis les années 1950), mais également des cancers des voies aérodigestives supérieures, du pancréas,...¹⁵

En France, la prévalence des fumeurs est stable depuis 2019 avec 15 millions de fumeurs dont 12 millions de fumeurs quotidiens. Le tabagisme est la première cause de mortalité prématurée évitable avec 75 000 décès en 2015, soit 13% des décès¹²¹, dont plus de la moitié sont liés à des cancers, le reste étant lié en majorité à des pathologies cardiovasculaires ou respiratoires.

Les effets cancérogènes du tabac sont liés en partie aux éléments composants les cigarettes (tels que l'arsenic), et à d'autres issus de la combustion du tabac (benzène, formaldéhyde, goudron,...).

Bien que les hémopathies malignes ne soient pas les cancers les plus fréquemment associés au tabagisme, un lien a bien été établi entre ces deux éléments selon la dernière

monographie de l'IARC¹⁵, plus précisément avec les hémopathies myéloïdes. D'autres publications se sont également intéressées à ce lien, le plus souvent entre le tabagisme parental et la survenue ou non de leucémies aiguës chez les enfants.

Des chercheurs ont également essayé de jauger l'impact des différents éléments présents dans la cigarette ou sa combustion sur la carcinogénicité du tabagisme. Ainsi comme vu ci-dessus, la combustion du tabac dégage du benzène et du formaldéhyde, deux produits chimiques de classe 1 (cancérogènes avérés) selon l'IARC, et dont l'implication dans la leucémogénèse est démontrée¹²².

Association avec les LAM

Dans la monographie de 2004 de l'IARC, un lien entre le tabagisme et l'augmentation du risque de développer une hémopathie myéloïde est décrit, mais sans détailler les sous-types d'hémopathies myéloïdes (LAM, LMC, SMD, MF)¹⁵.

D'autres études ont par la suite essayé de préciser ces points, avec notamment une méta-analyse de 2019 qui met en évidence le lien entre tabagisme et augmentation du risque de LAM¹²³, ou d'autres études de moins grande envergure¹⁰⁹.

Association avec les SMD

Une méta-analyse publiée en 2009 a repris dix études cas-contrôle sur la relation entre le tabagisme et l'augmentation du risque de SMD (défini selon la classification *French-American-British*, FAB) et a conclu à un lien positif entre le tabagisme et l'augmentation du risque de SMD (OR = 1,31)¹²⁴.

Association avec les SMP

Une méta-analyse danoise publiée en 2019 et s'étant intéressée à plus de 2 millions participants a conclu à un lien entre le tabagisme et une hyperleucocytose ainsi qu'une augmentation des indices érythrocytaires, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, mais également une augmentation du risque de SMP¹²⁵. Les sous-groupes de PV et TE ont confirmé cette augmentation. Cependant, seulement deux études se sont intéressées à la MF, il est donc plus compliqué de conclure pour ce sous-groupe¹²⁵. D'autres études se sont préalablement intéressées au lien entre tabagisme et SMP, mais sur des effectifs plus réduits^{126,127}.

Une étude récente publiée en 2023 par une équipe américaine s'est intéressée à l'impact du tabagisme sur l'expansion clonale de cellules mutées $JAK2^{V617F}$, et a conclu à une prolongation de survie de ces cellules mutées en présence de fumée de cigarette ou d'extrait de fumée de cigarettes *in vitro*¹²⁸.

IV. L'hématopoïèse clonale de signification indéterminée, un facteur confondant ?

Une CHIP décrit l'identification chez des individus sans pathologie hématologique, d'une ou plusieurs mutations somatiques dans les cellules hématopoïétiques¹²⁹.

Ce terme a émergé au milieu des années 2010, principalement grâce à la démocratisation et l'augmentation de la sensibilité des techniques de *Next-generation sequencing* (NGS), qui a permis d'identifier des mutations chez des individus sans anomalies hématologiques, cytopénies ou anomalies cytologiques.

Il s'agit d'un phénomène lié à l'âge, observé donc principalement chez des personnes âgées. La prévalence de l'hématopoïèse clonale a été estimée par différentes études, et serait de plus de 40% à partir de 50 ans¹³⁰, et de plus de 60% à partir de 80 ans¹³¹.

Les gènes les plus fréquemment concernés par ces mutations somatiques sont *DNMT3A*, *TET2*, et *ASXL1*¹³² (**Figure 8**), qui sont tous les trois des gènes associés aux leucémies myéloïdes⁵¹. Afin d'être qualifiée comme une CHIP, une mutation doit avoir une fréquence allélique supérieure à 2% des cellules hématopoïétiques.

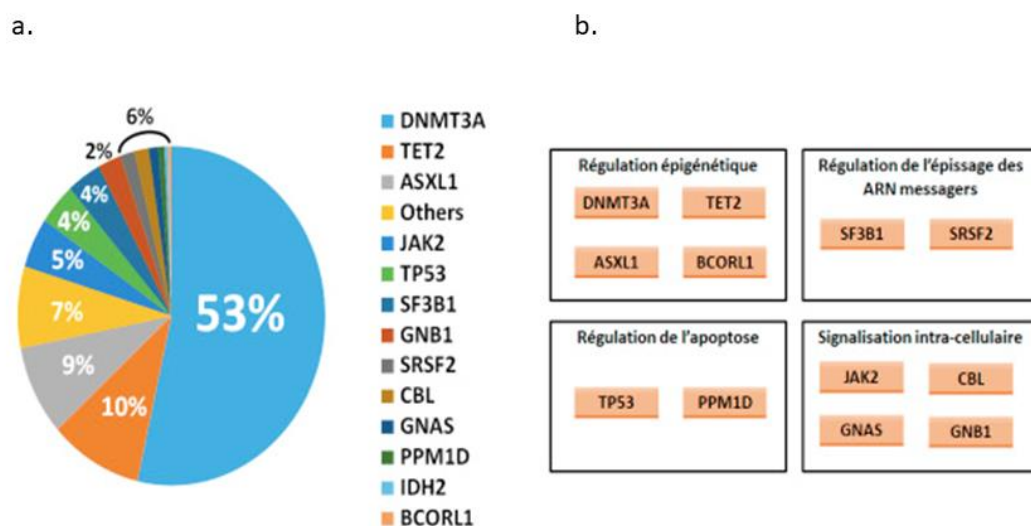


Figure 8 : Principales mutations identifiées chez les individus ayant une hématopoïèse clonale d'après Danlos *et al.*⁴. a. Liste des mutations et proportions. b. Classification des gènes les plus fréquemment mutés lors de l'hématopoïèse clonale suivant leur fonction cellulaire.

L'hématopoïèse clonale a été reconnue comme un facteur de risque de développement d'une hémopathie myéloïde¹³³, comme facteur de risque cardio-

vasculaire¹³⁴, et est suspectée de jouer un rôle dans le développement de certaines tumeurs solides (**Figure 9**).

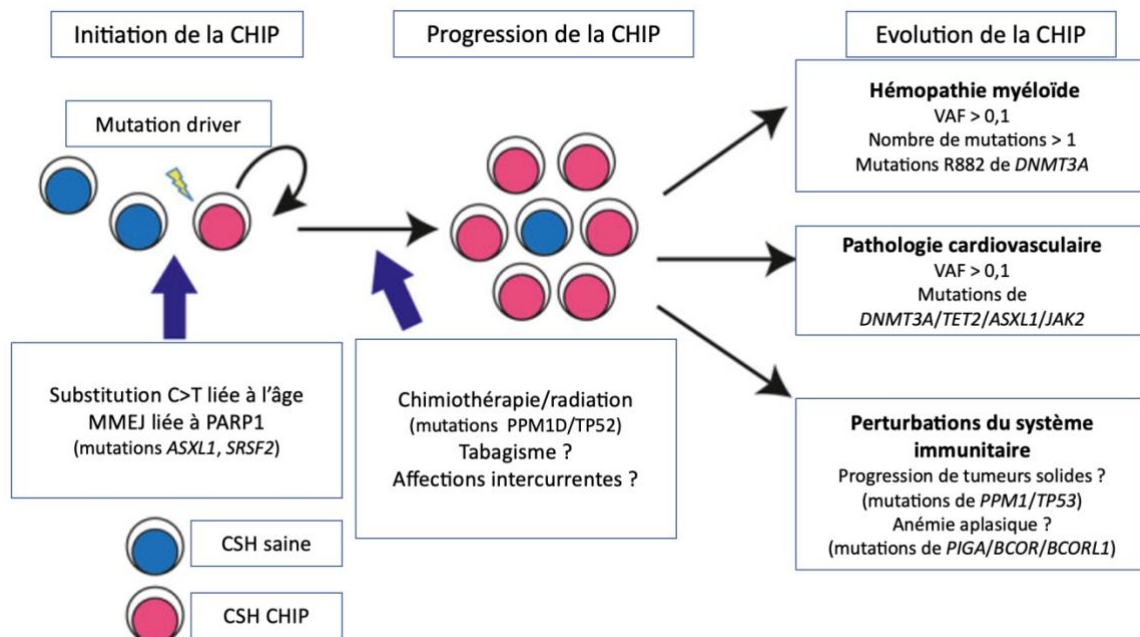


Figure 9 : Initiation, progression et évolution de l'hématopoïèse clonale d'après Asada *et al.*¹³⁵. L'initiation de l'hématopoïèse clonale passe par une mutation dite *driver*. Puis, celle-ci progresse, par exemple en raison de facteurs environnementaux. Enfin, celle-ci finit par engendrer une pathologie hématologique ou non hématologique. MMEJ : *Microhomology-Mediated End Joining*.

Des études animales ont démontré que l'hématopoïèse clonale affecte le nombre et le fonctionnement des cellules souches hématopoïétiques, et favorise la transformation leucémique¹³⁵. Chez l'humain, une étude suédoise portant sur plus de 11 000 sujets suivis pendant 2 à 7 ans a identifié un *hazard ratio* (HR) à 12,9 (IC 95% 5,8-28,7)¹³⁶. Cela a été confirmé par une deuxième étude américaine portant elle sur plus de 3000 sujets suivis pendant une médiane de 8 ans, avec un HR à 11,1 (IC 95% 3,9-32,6)¹³².

Concernant le mécanisme d'apparition des CHIP, l'âge est un facteur déterminant, mais de nombreux facteurs exogènes sont également suspectés, notamment tous ceux pouvant induire un stress oxydatif ou bien des modifications de l'ADN. Cela correspond donc à la quasi-intégralité des facteurs exogènes connus ou suspectés comme étant pourvoyeurs d'hémopathies myéloïdes étudiés dans cette thèse.

La grande variabilité de l'expansion des clones retrouvés dans les CHIP suggère que la mutation n'est pas la seule variable en cause dans cette expansion, mais que la survenue de mutations supplémentaires, le microenvironnement, notamment médullaire, et des facteurs

extrinsèques (exposition à des polluants,...) jouent un rôle déterminant dans le devenir du clone¹³⁷.

L'importance du rôle des facteurs exogènes dans l'évolution du clone initial vers une hémopathie myéloïde reste encore peu connue, mais cela permet de mieux visualiser leur impact (**Figure 10**). Ainsi, la présence de CHIP dépendant fortement de l'âge, il serait intéressant de comparer la prévalence des hémopathies myéloïdes dans les groupes de patients ayant été exposés à différents facteurs exogènes, afin de déterminer s'il peut y avoir un biais lié à l'âge.

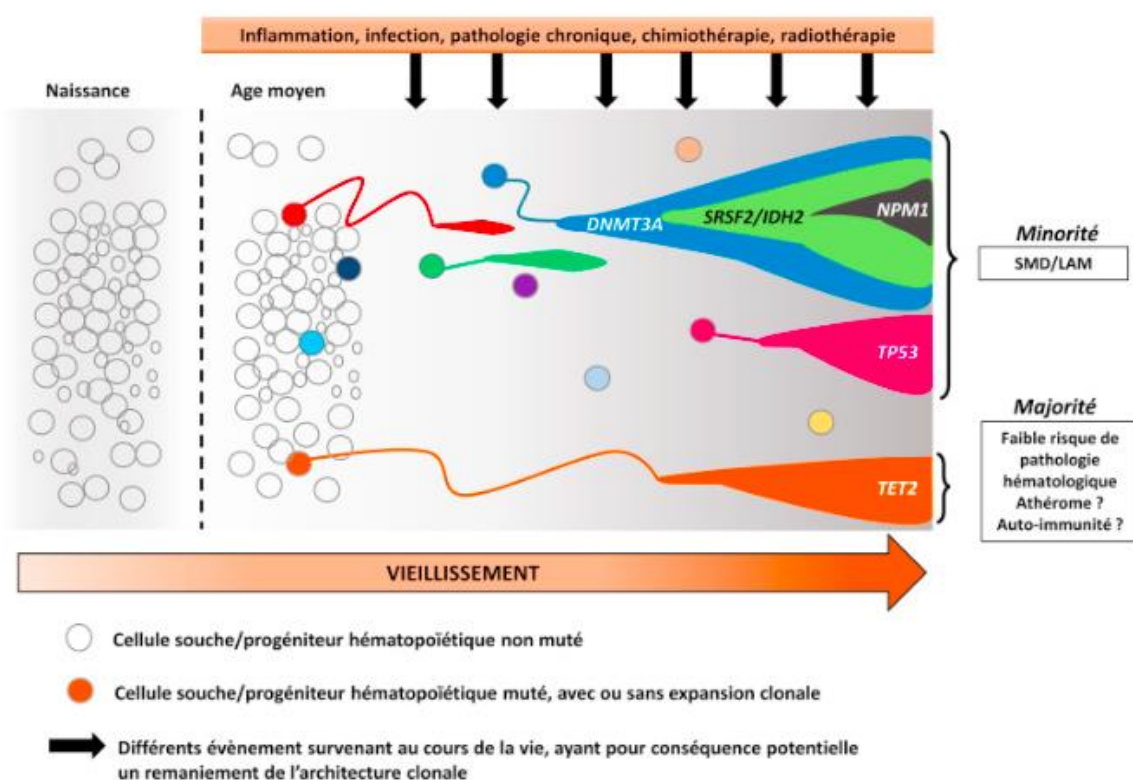


Figure 10 : Evolution de l'hématopoïèse clonale au cours du temps d'après Danlos *et al.*⁴ Exemple d'architecture clonale chez un individu au cours de sa vie : une accumulation de mutations, accompagnées ou non d'expansion clonale, survient.

Des études ont essayé d'établir un lien entre présence de CHIP dans certaines populations et exposition ou non à des agents connus comme délétères pour l'ADN, et les résultats sont pour l'instant inégaux.

Une étude hollandaise publiée en 2021 trouve ainsi un lien entre l'exposition à ces agents tels que le tabac, les pesticides, et les antécédents personnels de cancer (possible exposition à des agents cytotoxiques), et des mutations du *spliceosome* (particule d'épissage

de l'acide ribonucléique) et/ou d'*ASXL1*¹³¹. Cela va dans le même sens qu'une publication anglaise sortie un an plus tôt en 2020, qui retrouve un lien entre la présence d'hématopoïèse clonale (mutations d'*ASXL1*) et l'exposition au tabac, notamment au tabagisme actif (OR = 1,10, *p value* = 6,14.10⁻⁶)¹³⁸.

La présence des CHIP au sein de la population générale permet ainsi de mieux comprendre la genèse des hémopathies myéloïdes, et pourrait être un facteur confondant lorsque le lien entre différents facteurs exogènes et l'apparition d'hémopathies myéloïdes est étudié.

V. Discussion et conclusion

La méthodologie de ce travail bibliographique a permis de s'assurer d'étudier la quasi-totalité des facteurs exogènes suspectés d'être impliqués dans la genèse des hémopathies myéloïdes. La recherche bibliographique portant sur des liens connus ou en cours d'évaluation entre hémopathies myéloïdes et facteurs exogènes a été réalisée à l'aide de mots-clefs sur *Pubmed* comme « *occupational exposure* », « *exogenous factor* », « *carcinogenic* »,... . Pour ce qui est des facteurs favorisant les hémopathies myéloïdes bien connus tels que le benzène ou les radiations ionisantes, les références citées sont principalement les articles *princeps* ainsi que d'autres articles plus récents, plus précis par exemple sur le sous-type d'hémopathie étudiée. Pour les facteurs exogènes en cours d'investigation, les recherches se sont principalement intéressées aux méta-analyses permettant des résultats de plus grandes cohortes, en cherchant également des articles récents qui n'auraient pas été inclus dans ces méta-analyses.

Le principal écueil rencontré concerne les liens potentiels entre infections et hémopathies myéloïdes, les recherches larges ne mettant en avant que des articles portant sur le traitement des épisodes infectieux dans le suivi des patients atteints d'hémopathies myéloïdes. A l'aide de recherches portant nominativement sur différents agents infectieux, il est possible de mettre en avant des articles portant non pas sur la prise en charge mais sur le lien potentiel entre agents infectieux et risque de développer une hémopathie myéloïde, au risque toutefois de négliger des agents infectieux sur lesquels les recherches seraient encore peu avancées.

Une association largement publiée est celle entre la leucémie aiguë infantile, principalement lymphoblastique, et la recherche de facteurs favorisant celle-ci, qu'il s'agisse d'une exposition parentale¹³⁹ ou bien de l'enfant^{140,141}. Les facteurs exogènes associés à un risque augmenté de développer une hémopathie lymphoïde sont certainement plus étudiés que ceux associés à un risque augmenté de développer une hémopathie myéloïde.

De plus, certaines hémopathies myéloïdes sont plus étudiées que d'autres, quant à leur lien avec des facteurs exogènes. Ainsi, la LAM est l'hémopathie myéloïde la plus étudiée, notamment en raison de son pronostic sombre mais aussi certainement car sa

définition relativement « simple » comparée aux autres hémopathies myéloïdes a peu été modifiée depuis des années (présence de plus de 20% de myéloblastes à l'analyse du myélogramme). Par exemple, les premières études *post* Hiroshima et Nagasaki s'intéressent uniquement aux LAM, dans les années 1950-60. En revanche, la classification des SMD a évolué au cours du temps et reste fortement liée à des anomalies chromosomiques. Aussi, les SMD sont très complexes sur le plan cytologique et donc difficile à appréhender. En effet, suivant les études, les patients porteurs de SMD peuvent être confondus avec ceux porteurs d'une LAM ou bien avec les sujets sains. Cependant, l'étude du lien entre facteurs exogènes et SMD, considérés comme des états pré-leucémiques, fait malgré tout l'objet d'études bien plus nombreuses depuis les années 2010.

La MF est une pathologie sur laquelle portent particulièrement peu d'études par rapport aux autres hémopathies myéloïdes. Elle est souvent classée comme un SMD sans davantage de détails, alors que la LMC, certainement plus mis en avant en raison de son traitement ciblé, est bien souvent traitée à part. De façon générale, les SMP sont principalement scindés en deux groupes dans les études, d'un côté les SMP associés à un transcrit de fusion *BCR ::ABL*, et de l'autre les SMP associés à une mutation *JAK2*, *CAL-R* ou *MPL*.

La compréhension de la leucémogénèse a fait d'énormes progrès durant les dernières décennies, ce qui a permis de grandes avancées thérapeutiques. Ainsi, des facteurs environnements très fortement leucémogènes ont été mis à jour, tels que le benzène ou les rayonnements ionisants, ce qui a pu conduire à la mise en place de fortes restrictions de leurs utilisations. Mais de nombreux autres potentiels facteurs de risque d'hémopathies myéloïdes restent à l'étude, tels que les dioxines, le tabac ou les pesticides.

Il reste important de garder à l'esprit que certains éléments peuvent être abordés sous plusieurs angles suivant le mode de contamination, ou bien les doses auxquelles sont exposées les populations. Ainsi, pour reprendre l'exemple des pesticides, l'exposition professionnelle (fortes doses) a été incriminée comme favorisant le développement d'hémopathies myéloïdes il y a déjà quelques années, alors que l'exposition non professionnelle (faibles doses) a, elle, été incriminée beaucoup plus récemment⁸⁰.

L'IARC publie ainsi régulièrement des mises à jour des monographies de très nombreux composés suspectés d'être cancérogènes, permettant leur classification en tant que tel et la

mise en place de régulation de leur utilisation, ou bien même leur éviction. Nombre de ces composés sont liés à l'industrie, notamment pour ce qui est des composés chimiques ou volatils, et l'exposition, notamment à fortes doses, est principalement professionnelle. Il est malgré tout à noter que la mise en place et l'application de mesures visant à limiter l'exposition des travailleurs est très souvent dépendante des pays. Ainsi, dans les pays en voie de développement, de nombreux produits, comme par exemple le benzène, sont encore largement utilisés.

Ainsi, il existe différents types d'exposition aux polluants, l'exposition professionnelle et l'exposition de la population, mais il existe aussi une grande diversité de facteurs influant la survenue d'hémopathies myéloïdes. C'est la composante multifactorielle de l'évolution de la leucémogénèse qui complique l'étude des facteurs exogènes. En effet, les hémopathies myéloïdes sont des pathologies rares dont l'incidence reste faible et il est compliqué de réunir suffisamment de cas dans une étude pour ensuite pouvoir les sous catégoriser suivant les très nombreux critères pouvant impacter le développement d'une hémopathie. Les facteurs historiques bien connus tels que le benzène ou les rayonnements ionisants ont été moins impactés par cela car il s'agit de facteurs leucémogènes très impactants, et dont l'exposition est souvent importante lorsqu'elle existe. Mais pour des expositions à de bien plus faibles doses de certains produits tels que les pesticides dans la population générale, des méta-analyses sont nécessaires afin de disposer de suffisamment de cas dans les études, permettant des analyses statistiques concluantes.

Les progrès réalisés dans le domaine de la physiopathologie des hémopathies myéloïdes permettent également de mieux comprendre le lien entre l'exposition à certains facteurs exogènes et la genèse d'une hémopathie myéloïde. L'hématopoïèse clonale, notion relativement récente, permet ainsi de comprendre le processus d'évolution d'une hématopoïèse « saine », qui, suite à l'accumulation de mutations, dérive vers une hématopoïèse clonale, puis possiblement vers une hémopathie myéloïde en présence de mutations dites *driver*. La notion d'exposition à un facteur exogène devient ainsi une variante impactant le risque d'évolution de cette hématopoïèse clonale, dont la fréquence augmente avec l'âge, au même titre que certains facteurs endogènes, tels que des facteurs héréditaires par exemple.

L'étude du lien entre l'exposition aux pesticides et la survenue d'hémopathies myéloïdes étant un sujet d'étude du laboratoire d'hématologie biologique de Tours, une étude systématique de la bibliographie concernant ce sujet et les autres facteurs exogènes permet donc d'ouvrir la voie vers de futurs projets s'intéressant à ceux-ci. Il pourrait notamment être intéressant d'essayer d'évaluer l'exposition de la population aux pesticides, car comme démontré récemment, même de faibles doses, comme celles auxquelles sont exposées les consommateurs de fruits et légumes entraînent des modifications significatives de l'environnement médullaire *in vitro*⁸⁴.

VI. Bibliographie

1. Hurwitz, S. N., Jung, S. K. & Kurre, P. Hematopoietic stem and progenitor cell signaling in the niche. *Leukemia* **34**, 3136–3148 (2020).
2. Höfer, T. & Rodewald, H.-R. Differentiation-based model of hematopoietic stem cell functions and lineage pathways. *Blood* **132**, 1106–1113 (2018).
3. Velten, L. *et al.* Human haematopoietic stem cell lineage commitment is a continuous process. *Nat Cell Biol* **19**, 271–281 (2017).
4. Danlos, F.-X., Papo, M. & Micol, J.-B. L'hématopoïèse clonale : un concept émergent à la croisée des spécialités. *Rev Med Interne* **40**, 684–692 (2019).
5. Shallis, R. M., Weiss, J. J., Deziel, N. C. & Gore, S. D. Challenging the concept of de novo acute myeloid leukemia: environmental and occupational leukemogens hiding in our midst. *Blood Rev* **47**, 100760 (2021).
6. Bullinger, L., Döhner, K. & Döhner, H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol* **35**, 934–946 (2017).
7. Deschler, B. & Lübbert, M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* **107**, 2099–2107 (2006).
8. Le Guyader-Peyrou, S., Defossez, G., Dantony, E., Mounier, M. & Cornet, E. *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.* (SPF).
9. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques ; syndromes myélodysplasiques. (2015).
10. Baumeister, J., Chatain, N., Sofias, A. M., Lammers, T. & Koschmieder, S. Progression of Myeloproliferative Neoplasms (MPN): Diagnostic and Therapeutic Perspectives. *Cells* **10**, 3551 (2021).
11. International Agency for Research on Cancer. Radiation. *IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans* **100D**, 1–341 (2012).
12. International Agency for Research on Cancer. Benzene. *IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans* **120**, 1–301 (2018).
13. International Agency for Research on Cancer. Formaldehyde. *IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans* **100F**, 401–430 (2018).
14. International Agency for Research on Cancer. Polychlorinated Dibenzo- para-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. *IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans* **69**, 1–513 (1997).
15. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. *IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans* **83**, 1–1473 (2004).

16. International Agency for Research on Cancer. Absence of Excess Body Fatness. *IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans* **16**, 1–658 (2018).
17. International Agency for Research on Cancer. Non-ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields. *IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans* **80**, 1–445 (2002).
18. Darby, S. *et al.* Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *Brit Med J* **330**, 223 (2005).
19. Richter, E. D. & Goldsmith, J. The IARC classification system: Input, internal logic, output, and impact. *Am J Ind Med* **19**, 385–397 (1991).
20. International atomic energy agency. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. 1–436 (2014).
21. Gundestrup, M. & Storm, H. H. Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study. *Lancet* **354**, 2029–2031 (1999).
22. Friedman-Jimenez, G., Kato, I., Factor-Litvak, P. & Shore, R. Low-dose ionizing radiation and cancer mortality among enlisted men stationed on nuclear-powered submarines in the United States Navy. *Int J Radiat Biol* **98**, 1542–1550 (2022).
23. Hong, J.-Y., Han, K., Jung, J.-H. & Kim, J. S. Association of exposure to diagnostic low-dose ionizing radiation with risk of cancer among youths in South Korea. *JAMA Netw Open* **2**, (2019).
24. Roch-Lefèvre, S. *et al.* La radioprotection des travailleurs – Exposition professionnelle aux rayonnements ionisants en France : bilan 2018. *IRSN* (2019).
25. Hidajat, N., Wust, P., Felix, R. & Schröder, R. J. Radiation exposure to patient and staff in hepatic chemoembolization: risk estimation of cancer and deterministic effects. *Cardiovasc Intervent Radiol* **29**, 791–796 (2006).
26. Barnes, D. E. & Lindahl, T. Repair and genetic consequences of endogenous DNA base damage in mammalian cells. *Annu Rev Genet* **38**, 445–476 (2004).
27. Mitelman, F., Johansson, B. & Mertens, F. Fusion genes and rearranged genes as a linear function of chromosome aberrations in cancer. *Nat Genet* **36**, 331–334 (2004).
28. Mullenders, L., Atkinson, M., Paretzke, H., Sabatier, L. & Bouffler, S. Assessing cancer risks of low-dose radiation. *Nat Rev Cancer* **9**, 596–604 (2009).
29. Barcellos-Hoff, M. H. Integrative radiation carcinogenesis: interactions between cell and tissue responses to DNA damage. *Semin Cancer Biol* **15**, 138–148 (2005).
30. Mancuso, M. *et al.* The radiation bystander effect and its potential implications for human health. *Curr Mol Med* **12**, 613–624 (2012).
31. Morgan, W. F. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects. *Radiat Res* **159**, 581–596 (2003).
32. Preston, D. L. *et al.* Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia,

lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* **137**, (1994).

33. Cardis, E. *et al.* Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Brit Med J* **331**, (2005).
34. Romanenko, A. Y. *et al.* The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: III. Radiation risks. *Radiat Res* **170**, 711–720 (2008).
35. Henshaw, S. & Hawkins, J. S. Incidence of leukemia in physicians. *J Natl Cancer Inst* **4**, 339–340 (1944).
36. Stewart, A., Webb, J. & Giles, D. Preliminary communication: malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet* **256**, 447–448 (1956).
37. Hempelmann, L. H., Hall, W. J., Phillips, M., Cooper, R. A. & Ames, W. R. Neoplasms in persons treated with x-rays in infancy: fourth survey in 20 years. *J Natl Cancer Inst* **55**, 519–530 (1975).
38. Iwanaga, M. *et al.* Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *J Clin Oncol* **29**, 428–434 (2011).
39. Hsu, W.-L. *et al.* The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. *Radiat Res* **179**, 361–382 (2013).
40. Caldwell, G. G., Kelley, D. B., Heath, C. W., Jr & Zack, M. Polycythemia vera among participants of a nuclear weapons test. *JAMA* **252**, 662–664 (1984).
41. Andrews, L. S., Lee, E. W., Witmer, C. M., Kocsis, J. J. & Snyder, R. Effects of toluene on the metabolism, disposition and hemopoietic toxicity of [3H]benzene. *Biochem Pharmacol* **26**, 293–300 (1977).
42. Ross, D. The role of metabolism and specific metabolites in benzene-induced toxicity : evidence and issues. *J Toxicol Environ Health Part A* **61**, 357–372 (2010).
43. McHale, C. M., Zhang, L. & Smith, M. T. Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans : implications for risk assessment. *Carcinogenesis* **33**, 240–252 (2012).
44. Copley, G. B. *et al.* Hospital-based case-control study of MDS subtypes and benzene exposure in Shanghai. *J Occup Environ Med* **59**, 349–355 (2017).
45. Schnatter, A. R., Glass, D. C., Tang, G., Irons, R. D. & Rushton, L. Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. *J Natl Cancer Inst* **104**, 1724–1737 (2012).
46. Stenehjem, J. S. *et al.* Benzene exposure and risk of lymphohaematopoietic cancers in 25 000 offshore oil industry workers. *Br J Cancer* **112**, 1603–1612 (2015).
47. Linet, M. S. *et al.* A retrospective cohort study of cause-specific mortality and incidence of hematopoietic malignancies in Chinese benzene-exposed workers. *Int J Cancer* **137**, 2184–2197 (2015).

48. Saberi Hosnijeh, F. *et al.* Occupation and risk of lymphoid and myeloid leukaemia in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Occup Environ Med* **70**, 464–470 (2013).
49. Delore, P. & Borgomano C. Leucemie aigue au cours de l'intoxication benzenique. *J Med Lyon* 227–233 (1928).
50. Linet, M. S. *et al.* Benzene exposure response and risk of myeloid neoplasms in chinese workers: a multicenter case-cohort study. *J Natl Cancer Inst* **111**, 465–474 (2018).
51. Khoury, J. D. *et al.* The 5th edition of the world health organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* **36**, 1703–1719 (2022).
52. Kayser, S. *et al.* The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* **117**, 2137–2145 (2011).
53. Granfeldt Østgård, L. S. *et al.* Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study. *J Clin Oncol* **33**, 3641–3649 (2015).
54. Sill, H., Olipitz, W., Zebisch, A., Schulz, E. & Wölfler, A. Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *Br J Pharmacol* **162**, 792–805 (2011).
55. Allan, J. M. & Travis, L. B. Mechanisms of therapy-related carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* **5**, 943–955 (2005).
56. Offman, J. *et al.* Defective DNA mismatch repair in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome after organ transplantation. *Blood* **104**, 822–828 (2004).
57. Takahashi, K. *et al.* Preleukaemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a case-control study. *Lancet Oncol* **18**, 100–111 (2017).
58. Abou Zahr, A., Kavi, A. M., Mukherjee, S. & Zeidan, A. M. Therapy-related myelodysplastic syndromes, or are they? *Blood Rev* **31**, 119–128 (2017).
59. Smith, S. M. *et al.* Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood* **102**, 43–52 (2003).
60. Schoch, C., Kern, W., Schnittger, S., Hiddemann, W. & Haferlach, T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia* **18**, 120–125 (2004).
61. Godley, L. A. & Larson, R. A. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol* **35**, 418–429 (2008).
62. Churpek, J. E. & Larson, R. A. The evolving challenge of therapy-related myeloid neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol* **26**, 309–317 (2013).
63. Kuendgen, A. *et al.* An analysis of prognostic markers and the performance of scoring systems in 1837 patients with therapy-related myelodysplastic syndrome - a study of the international working

- group (IWG-PM) for myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* **126**, 609 (2015).
64. Aguiar, R. C. T. Therapy-Related Chronic Myeloid Leukemia: An Epidemiological, Clinical and Pathogenetic Appraisal. *Leuk Lymphoma* **29**, 17–26 (1998).
 65. Gale, R. P., Hlatky, L., Sachs, R. K. & Radivoyevitch, T. Why is there so much therapy-related AML and MDS and so little therapy-related CML? *Leuk Res* **38**, 1162–1164 (2014).
 66. Patnaik, M. M. *et al.* Therapy related-chronic myelomonocytic leukemia (CMML): molecular, cytogenetic, and clinical distinctions from de novo CMML. *Am J Hematol* **93**, 65–73 (2018).
 67. Subari, S. *et al.* Patients With Therapy-Related CMML Have Shorter Median Overall Survival Than Those With De Novo CMML: Mayo Clinic Long-Term Follow-Up Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* **15**, 546–549 (2015).
 68. Takahashi, K. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of therapy-related chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* **122**, 2807–2811 (2013).
 69. Heck, H. D., White, E. L. & Casanova-Schmitz, M. Determination of formaldehyde in biological tissues by gas chromatography/mass spectrometry. *Biomed Mass Spectrom* **9**, 347–353 (1982).
 70. Golden, R. & Valentini, M. Formaldehyde and methylene glycol equivalence: critical assessment of chemical and toxicological aspects. *Regul Toxicol Pharmacol* **69**, 178–186 (2014).
 71. Goldstein, B. D. Hematological and toxicological evaluation of formaldehyde as a potential cause of human leukemia. *Hum Exp Toxicol* **30**, 725–735 (2011).
 72. Collins, J. J. & Lineker, G. A. A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regul Toxicol Pharmacol* **40**, 81–91 (2004).
 73. Bosetti, C., McLaughlin, J. K., Tarone, R. E., Pira, E. & La Vecchia, C. Formaldehyde and cancer risk: a quantitative review of cohort studies through 2006. *Ann Oncol* **19**, 29–43 (2008).
 74. Bachand, A. M., Mundt, K. A., Mundt, D. J. & Montgomery, R. R. Epidemiological studies of formaldehyde exposure and risk of leukemia and nasopharyngeal cancer: a meta-analysis. *Crit Rev Toxicol* **40**, 85–100 (2010).
 75. Allegra, A. *et al.* Formaldehyde exposure and acute myeloid leukemia: a review of the literature. *Medicina* **55**, 638 (2019).
 76. Organisation mondiale de la santé. *Classification OMS recommandée des pesticides en fonction des dangers qu'ils présentent et lignes directrices pour la classification 2019*.
 77. Mills, P. K., Yang, R. & Riordan, D. Lymphohematopoietic cancers in the United Farm Workers of America (UFW), 1988-2001. *Cancer Causes Control* **16**, 823–830 (2005).
 78. Kim, K.-H., Kabir, E. & Jahan, S. A. Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Sci Total Environ* **575**, 525–535 (2017).
 79. Van Maele-Fabry, G., Duhayon, S. & Lison, D. A systematic review of myeloid leukemias and occupational pesticide exposure. *Cancer Causes Control* **18**, 457–478 (2007).

80. Foucault, A. *et al.* Occupational pesticide exposure increases risk of acute myeloid leukemia: a meta-analysis of case–control studies including 3,955 cases and 9,948 controls. *Sci Rep* **11**, 1–13 (2021).
81. Butault, J.-P. *et al.* Écophyto R&D : quelles voies pour réduire l’usage des pesticides ? Synthèse du rapport de l’étude. 90 p (2010).
82. EFSA. 2008 annual report on pesticide residues according to article 32 of regulation (EC) No 396/2005. *EFSA J* **8**, 1646 (2010).
83. Hochane, M. *et al.* Low-dose pesticide mixture induces senescence in normal mesenchymal stem cells (MSC) and promotes tumorigenic phenotype in premalignant MSC. *Stem Cells* **35**, 800–811 (2017).
84. Foucault, A. *et al.* Low-dose pesticides alter primary human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells through ALDH2 inhibition. *Cancers* **13**, 5699 (2021).
85. Brown, L. M. *et al.* Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* **50**, 6585–6591 (1990).
86. Poynter, J. N. *et al.* Chemical exposures and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in a population-based study: chemical exposures and risk of MDS and AML. *Int J Cancer* **140**, 23–33 (2017).
87. Avgerinou, C. *et al.* Occupational, dietary, and other risk factors for myelodysplastic syndromes in Western Greece. *Hematology* **22**, 419–429 (2017).
88. Strom, S. S., Gu, Y., Gruschkus, S., Pierce, S. & Estey, E. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study. *Leukemia* **19**, 1912–1918 (2005).
89. Jin, J. *et al.* Pesticide exposure as a risk factor for myelodysplastic syndromes: a meta-analysis based on 1,942 cases and 5,359 controls. *PLoS ONE* **9**, 1–8 (2014).
90. Garnier, R. Facteurs de risques environnementaux et professionnels de syndrome myélodysplasique. *Bull Cancer* (2023).
91. Bertazzi, A. *et al.* Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Epidemiology* **4**, 398–406 (1993).
92. Shallis, R. M. & Gore, S. D. Agent Orange and dioxin-induced myeloid leukemia: a weaponized vehicle of leukemogenesis. *Leuk Lymphoma* **63**, 1534–1543 (2022).
93. Sperling, A. S., Leventhal, M., Gibson, C. J., Ebert, B. L. & Steensma, D. P. Myelodysplastic syndromes (MDS) occurring in Agent Orange exposed individuals carry a mutational spectrum similar to that of de novo MDS. *Leuk Lymphoma* **61**, 728–731 (2020).
94. Sinks, T. H. Challenges in investigating the association between Agent Orange and cancer: Site-specific cancer risk and accuracy of exposure assessment. *Cancer* **120**, 3595–3597 (2014).
95. Gentile, G. *et al.* Hepatitis B and C viruses, human T-cell lymphotropic virus types I and II, and leukemias: a case-control study. The Italian Leukemia Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **5**, 227–230 (1996).

96. Kang, J. *et al.* High prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in Korean patients with hematopoietic malignancies. *Ann Hematol* **90**, 159–164 (2011).
97. Guo, Y., Wang, W. & Sun, H. A systematic review and meta-analysis on the risk factors of acute myeloid leukemia. *Transl Cancer Res* **11**, 796–804 (2022).
98. Anderson, L. A. *et al.* Hematopoietic malignancies associated with viral and alcoholic hepatitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **17**, 3069–3075 (2008).
99. Diamantidis, M. D. *et al.* High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Greek patients with myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* **124**, 141–149 (2010).
100. Diamantidis, M. D. *et al.* *Helicobacter pylori* infection might protect from the leukaemic transformation of myelodysplastic syndromes. *Med Hypotheses* **71**, 159–160 (2008).
101. Kerr, J. R. & Matthey, D. L. The role of parvovirus B19 and the immune response in the pathogenesis of acute leukemia. *Rev Med Virol* **25**, 133–155 (2015).
102. Matta, J., Zins, M., Fieral Pierssens, A., Carette, C. & Ozguler, A. Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances. Numéro thématique. Constances : une cohorte française pour la recherche et la santé publique. *BEH* 640–646 (2016).
103. Lauby-Secretan, B., Dossus, L., Marant-Micallef, C. & His, M. Obésité et cancer. *Bull Cancer* **106**, 635–646 (2019).
104. Larsson, S. C. & Wolk, A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* **122**, 1418–1421 (2008).
105. Fernberg, P. *et al.* Tobacco use, body mass index, and the risk of leukemia and multiple myeloma: a nationwide cohort study in Sweden. *Cancer Res* **67**, 5983–5986 (2007).
106. Mazzaella, L. *et al.* Obesity is a risk factor for acute promyelocytic leukemia: evidence from population and cross-sectional studies and correlation with FLT3 mutations and polyunsaturated fatty acid metabolism. *Haematologica* **105**, 1559–1566 (2020).
107. Samanic, C. *et al.* Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. *Cancer Causes Control* **15**, 35–43 (2004).
108. Poynter, J. N. *et al.* Obesity over the life course and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Cancer Epidemiol* **40**, 134–140 (2016).
109. Strom, S. S., Oum, R., Elhor Gbito, K. Y., Garcia-Manero, G. & Yamamura, Y. De novo acute myeloid leukemia risk factors: a Texas case-control study. *Cancer* **118**, 4589–4596 (2012).
110. Leiba, A., Duek, A., Afek, A., Derazne, E. & Leiba, M. Obesity and related risk of myeloproliferative neoplasms among israeli adolescents. *Obesity* **25**, 1187–1190 (2017).
111. Allahverdi, N., Yassin, M. & Ibrahim, M. Environmental factors, lifestyle risk factors, and host characteristics associated with philadelphia negative myeloproliferative neoplasm: a systematic review. *Cancer Control* **28**, 1–12 (2021).
112. Strom, S. S., Yamamura, Y., Kantarjian, H. M. & Cortes-Franco, J. E. Obesity, weight gain,

- and risk of chronic myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **18**, 1501–1506 (2009).
113. Kabat, G. C. *et al.* Lifestyle and dietary factors in relation to risk of chronic myeloid leukemia in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **22**, 848–854 (2013).
 114. Zintzaras, E., Voulgarelis, M. & Moutsopoulos, H. M. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* **165**, 2337–2344 (2005).
 115. Sheikh, K. Exposure to electromagnetic fields and the risk of leukemia. *Arch Environ Health* **41**, 56–63 (1986).
 116. Gallagher, R. P. *et al.* Occupational electromagnetic field exposure, solvent exposure, and leukemia. *J Occup Environ Med* **32**, 64–65 (1990).
 117. Amoon, A. T. *et al.* Proximity to overhead power lines and childhood leukaemia: an international pooled analysis. *Br J Cancer* **119**, 364–373 (2018).
 118. Pedersen, C., Johansen, C., Schüz, J., Olsen, J. H. & Raaschou-Nielsen, O. Residential exposure to extremely low-frequency magnetic fields and risk of childhood leukaemia, CNS tumour and lymphoma in Denmark. *Br J Cancer* **113**, 1370–1374 (2015).
 119. Willett, E., McKinney, P., Fear, N., Cartwright, R. & Roman, E. Occupational exposure to electromagnetic fields and acute leukaemia: analysis of a case-control study. *Occup Environ Med* **60**, 577–583 (2003).
 120. Tynes, T. & Haldorsen, T. Residential and occupational exposure to 50 Hz magnetic fields and hematological cancers in Norway. *Cancer Causes Control* **14**, 715–720 (2003).
 121. Nguyen-Thanh, V. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 31 mai 2023, n°9-10 Journée mondiale sans tabac, 31 mai 2023. 146–169 (2023).
 122. Fiebelkorn, S. & Meredith, C. Estimation of the leukemia risk in human populations exposed to benzene from tobacco smoke using epidemiological data. *Risk Anal* **38**, 1490–1501 (2018).
 123. Shi, H., Shao, X. & Hong, Y. Association between cigarette smoking and the susceptibility of acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **23**, 10049–10057 (2019).
 124. Du, Y., Fryzek, J., Sekeres, M. A. & Taioli, E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res* **34**, 1–5 (2010).
 125. Jayasuriya, N. A. *et al.* Smoking, blood cells and myeloproliferative neoplasms: meta-analysis and Mendelian randomization of 2.3 million people. *Br J Haematol* **189**, 323–334 (2020).
 126. Lindholm Sørensen, A. & Hasselbalch, H. C. Smoking and philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol* **97**, 63–69 (2016).
 127. Kroll, M. E. *et al.* Alcohol drinking, tobacco smoking and subtypes of haematological malignancy in the UK Million Women Study. *Br J Cancer* **107**, 879–887 (2012).
 128. Ramanathan, G. *et al.* Cigarette smoke stimulates clonal expansion of Jak2V617F and Tet2-/- cells. *Front Oncol* **13**, 1210528 (2023).

129. Steensma, D. P. *et al.* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* **126**, 9–16 (2015).
130. Guermouche, H. *et al.* High prevalence of clonal hematopoiesis in the blood and bone marrow of healthy volunteers. *Blood Adv* **4**, 3550–3557 (2020).
131. Van Zeventer, I. A. *et al.* Prevalence, predictors, and outcomes of clonal hematopoiesis in individuals aged ≥ 80 years. *Blood Adv* **5**, 2115–2122 (2021).
132. Jaiswal, S. *et al.* Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* **371**, 2488–2498 (2014).
133. Xie, M. *et al.* Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med* **20**, 1472–1478 (2014).
134. Jaiswal, S. *et al.* Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med* **377**, 111–121 (2017).
135. Asada, S. & Kitamura, T. Clonal hematopoiesis and associated diseases: a review of recent findings. *Cancer Sci* **112**, 3962–3971 (2021).
136. Genovese, G. *et al.* Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* **371**, 2477–2487 (2014).
137. Cooper, J. N. & Young, N. S. Clonality in context: hematopoietic clones in their marrow environment. *Blood* **130**, 2363–2372 (2017).
138. Dawoud, A. A. Z., Tapper, W. J. & Cross, N. C. P. Clonal myelopoiesis in the UK Biobank cohort: ASXL1 mutations are strongly associated with smoking. *Leukemia* **34**, 2660–2672 (2020).
139. Wigle, D. T., Turner, M. C. & Krewski, D. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *Environ Health Perspect* **117**, 1505–1513 (2009).
140. Karalexi, M. A. *et al.* Exposure to pesticides and childhood leukemia risk: a systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut* **285**, 117376 (2021).
141. Schüz, J. & Erdmann, F. Environmental exposure and risk of childhood leukemia: an overview. *Arch Med Res* **47**, 607–614 (2016).

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) PERDUE-LEGENDRE Thomas

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 22014789

N° Thèse : 84

Nom et Prénom : PERDUE-LEGENDRE Thomas

Sujet : Facteurs exogènes et risque d'hémopathies myéloïdes en 2023

Tours, le : 19/09/2023

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



disa fauchon

Vu et Transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND

⁵⁷

NOM, PRÉNOM de l'étudiant	PERDUE-LEGENBRE Thomas	N°84
TITRE DE LA THÈSE FACTEURS EXOGÈNES ET RISQUE D'HÉMOPATHIES MYÉLOÏDES EN 2023		
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Les hémopathies myéloïdes sont des pathologies dont le diagnostic a grandement évolué durant les dernières décennies, notamment depuis l'avènement du séquençage haut débit et la découverte des mécanismes génétiques pouvant les favoriser. L'objectif de cette thèse bibliographique est d'établir un état des lieux des connaissances des facteurs favorisant ou pouvant favoriser l'apparition de ces hémopathies myéloïdes. Ces facteurs ont été listés de la manière la plus exhaustive possible et classés selon leur carcinogénicité, avérée ou en cours d'investigation. Les facteurs exogènes historiquement reconnus, carcinogène de classe I, sont le benzène, les radiations ionisantes, les traitements cytotoxiques et plus récemment le formaldéhyde. Ce travail a permis de mettre en évidence que d'autres facteurs, en cours d'investigation dans la littérature, paraissent associés au développement d'hémopathies myéloïdes. Les pesticides, par exemple, sont fortement incriminés, et l'exposition à ces derniers de la population générale est très fréquente.		
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Hémopathies myéloïdes ; carcinogènes ; benzène ; radiations ; pesticides		
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : Pr Claire POUPLARD, PU-PH, Service Hématologie-Hémostase, CHRU de Tours MEMBRES : Dr Lisa FAUCHEUX, Année Médaille, Service d'Hématologie Biologique, CHRU de Tours Dr Amélie Foucault, MCU-PH, Service d'Hématologie Biologique, CHRU de Tours Pr Olivier HERAULT, PU-PH, Service d'Hématologie Biologique, CHRU de Tours		
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE 19/10/2023 Faculté de Pharmacie Philippe Maupas, Tours		