

**THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 5 juin 2026
Par Mme. ROUGERON Ombeline**

**Cancers des cavités nasosinusiennes : Maladie professionnelle –
Implication du Pharmacien**

Membres du jury :

Président : Monsieur Jean Louis CAZIN, Docteur en Pharmacie,
Professeur des Universités en Pharmacologie et Pharmacie Clinique à l'UFR3S
Pharmacie (Université de Lille), Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie
Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret (Centre de lutte contre le Cancer
des Hauts de France), Président du Conseil Scientifique de la Société Française de
Pharmacie Oncologique

Assesseur : Monsieur Eric SERGHERAERT,
Professeur des Universités – Législation et Déontologie pharmaceutique - Faculté de
Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame Cyrielle COUTURIER,
Titulaire de la Pharmacie Esquermoise à Lille

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86

M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

<i>Civ.</i>	<i>Nom</i>	<i>Prénom</i>	<i>Service d'enseignement</i>	<i>Section CNU</i>
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.





À mon Papa,

REMERCIEMENTS

Au Professeur Jean-Louis Cazin,

Je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de présider ce jury. Je vous suis particulièrement reconnaissante d'avoir accepté de m'accompagner dans ce projet qui me tenait à cœur. Un immense merci pour la confiance que vous m'avez accordée, votre bienveillance et la qualité de votre encadrement.

Au Professeur Éric Serghereart,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de l'attention que vous portez à ce travail. C'est un grand honneur pour moi de vous compter parmi les membres du jury.

À Madame Cyrielle Couturier,

Je suis particulièrement honorée de te savoir parmi mon jury de thèse. Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée et pour tout ce que tu m'as transmis. C'était pour moi un vrai plaisir de venir à la pharmacie pendant ces quatre années.

Au Docteur Vincent Lansiaux, mon Oncle,

Je te remercie sincèrement d'avoir pris le temps de lire ma thèse et pour les commentaires constructifs que tu m'as apportés, qui m'ont été d'une grande aide dans mon travail.

À mes parents,

Je vous remercie de tout cœur pour votre soutien inconditionnel et l'amour que vous me portez.

À mon Papa, tu as toujours cru en moi, plus que moi-même et tu as toujours été fier de nous. J'espère te rendre le plus beau des hommages en réalisant cette thèse.

À ma Maman, pour ta force et ton courage. Je t'admire de ne jamais avoir baissé les bras.

À ma sœur et mon frère,

Je tiens à vous remercier pour tout ! Je sais désormais que quelles que soient les épreuves que la vie nous réserve je peux compter sur vous à mes côtés.

À mes grands-parents,

Je vous suis tellement reconnaissante de m'avoir enseigné à la fois la rigueur dans le travail et l'importance de savoir s'amuser. Vous m'avez transmis la valeur inestimable qu'est la famille.

À Bon Papa, tu tenais tant à être présent aujourd'hui ! L'objectif thèse est atteint !

À toute ma famille,

Je vous remercie pour votre présence à chacune des étapes de ma vie, pour votre soutien constant, vos conseils précieux et l'affection que vous m'avez toujours témoignée.



À Basile,

Tu as été pour moi un soutien sans faille et tu m'as épaulé dans toutes les épreuves qui se sont présentées. Merci pour ces belles années passées à tes côtés et je l'espère pour les prochaines à venir.

À mes amies et amis de longues dates, Héloïse, Marie, Augustine, Sixtine, Cassandra et Jules,

Je suis tellement reconnaissante pour toutes ces années passées à vos côtés et puissent-elles être encore nombreuses.

À Lison et Charlotte,

Je vous remercie d'avoir rendu mes études de pharmacie plus belles et plus agréables, et d'être aujourd'hui de véritables amies pour moi.

À tous mes amis de pharma, de paces, du lycée ...

À tous mes collègues de la Pharmacie Esquermoise,

Je vous remercie de m'avoir tant appris et transmis. Vous m'avez vu grandir et vous avez contribué, en partie, à la pharmacienne en devenir que je suis aujourd'hui. Merci pour votre bonne humeur et pour la bienveillance avec laquelle vous m'avez accueillie au sein de votre équipe pendant ces quatre années.

À toutes celles et ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réussite de mes études, je vous adresse mes plus sincères remerciements.

Table des matières :

LISTE DES ABRÉVIATIONS	19
LISTE DES FIGURES.....	20
LISTE DES TABLEAUX	21
LISTE DES ANNEXES	22
INTRODUCTION.....	23
Chapitre 1 : Cancers des cavités nasosinusiennes.....	25
1.1 Épidémiologie	26
1.1.1 Incidence	26
1.1.2 Facteurs de risque	26
1.1.2.1 Facteurs de risque prouvés.....	26
1.1.2.1.1 Exposition à la poussière de bois	26
1.1.2.1.2 Exposition au cuir.....	28
1.1.2.1.3 Exposition au nickel et à ses composés.....	28
1.1.2.1.3.1 Caractéristiques.....	28
1.1.2.1.3.2 Utilisation	29
1.1.2.1.3.3 Mode d'action	29
1.1.2.1.4 Exposition au chrome et ses composés.....	30
1.1.2.1.4.1 Caractéristiques.....	30
1.1.2.1.4.2 Utilisation	33
1.1.2.1.4.3 Mode d'action	33
1.1.2.2 Facteurs de risque des cancers des VADS.....	34
1.1.2.2.1 Tabac.....	34
1.1.2.2.1.1 Composition	34
1.1.2.2.1.2 Toxicité	35
1.1.2.2.2 Virus d'Epstein Barr (EBV)	36
1.1.2.2.2.1 Caractéristiques.....	36
1.1.2.2.2.2 Modes de transmission	37
1.1.2.2.3 Human Papillomavirus (HPV)	37
1.1.2.2.3.1 Caractéristiques.....	37
1.1.2.2.3.2 Modes de transmission	38
1.1.3 Mortalité	39
1.2 Cancers des cavités nasosinusiennes.....	40
1.2.1 Les voies aérodigestives supérieures (VADS)	40
1.2.2 Anatomie générale du nez, des fosses nasales et des sinus.....	41
1.2.3 Histologie.....	42
1.2.3.1 Cellule normale	43
1.2.3.2 Caractéristiques des cellules tumorales (Hallmarks of Cancer)	44
1.2.3.3 Classification des cancers.....	47
1.2.4 Physiopathologie	47
1.2.4.1 Adénocarcinomes (ADK) nasosinusiens	47
1.2.4.1.1 De type intestinal	47
1.2.4.1.2 De type non intestinal	48
1.2.4.2 Carcinomes épidermoïdes nasosinusiens	49
1.2.4.3 Carcinomes adénoïdes kystiques nasosinusiens.....	49
1.2.4.4 Mélanomes muqueux nasosinusiens	49
1.2.4.5 Neuroblastomes olfactifs	49
1.2.4.6 Carcinomes indifférenciés nasosinusiens (SNUC)	49
1.3 Diagnostic.....	50
1.3.1 Examen clinique	50
1.3.1.1 Circonstances de découverte.....	50
1.3.1.2 Entretien	51

1.3.1.3	Examens réalisés.....	51
1.3.2	Bilan d'extension	52
1.3.2.1	IRM.....	52
1.3.2.1.1	Principe.....	52
1.3.2.1.2	Déroulement de l'examen.....	53
1.3.2.1.3	Limites	53
1.3.2.2	Scanner	54
1.3.2.2.1	Principe.....	54
1.3.2.2.2	Déroulement de l'examen.....	54
1.3.2.2.3	Limites	54
1.3.2.3	La Tomographie par émission de positons (TEP)	55
1.3.2.3.1	Principe.....	55
1.3.2.3.2	Déroulement de l'examen.....	55
1.3.2.3.3	Limites	56
1.3.3	Diagnostic de certitude	56
1.3.3.1	La biopsie	56
1.3.3.2	Examen anatomopathologique.....	56
1.3.4	Classification TNM.....	56
1.4	Stratégie thérapeutique.....	59
1.4.1	Bilan général clinique et biologique	59
1.4.2	Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).....	59
1.4.3	Traitements	59
1.4.3.1	Chirurgie	59
1.4.3.1.1	Principes généraux	59
1.4.3.1.2	Techniques chirurgicales	60
1.4.3.1.2.1	Voies externes transfaciales.....	60
1.4.3.1.2.2	Voie ORL et neurochirurgicale.....	60
1.4.3.1.2.3	Voie endoscopique endonasale	60
1.4.3.1.2.4	Curage ganglionnaire	60
1.4.3.1.3	Complications.....	61
1.4.3.2	Radiothérapie	61
1.4.3.2.1	Principes généraux	61
1.4.3.2.2	Déroulement d'une séance	61
1.4.3.2.3	Technique.....	62
1.4.3.2.4	Effets indésirables	62
1.4.3.3	Médicaments anticancéreux.....	62
1.4.3.3.1	Principes généraux	62
1.4.3.3.2	Types de traitements.....	63
1.4.3.3.2.1	Docétaxel-Cisplatine-Fluorouracile (5-FU)	63
1.4.3.3.2.2	Cisplatine-Etoposide.....	65
1.4.4	Arbres décisionnels	66
1.5	Suivi.....	67
2	Chapitre 2 : Cancers des cavités nasosinusiennes en tant que maladies professionnelles – Implication du pharmacien dans la prévention	68
2.1	Cancers des cavités nasosinusiennes reconnus comme maladies professionnelles	69
2.1.1	Maladie professionnelle.....	69
2.1.1.1	Définition	69
2.1.1.2	Histoire.....	69
2.1.1.3	Critères de reconnaissance.....	70
2.1.1.4	Déclaration générale.....	71
2.1.1.5	Données chiffrées	72
2.1.2	Substances incriminées	72
2.1.2.1	Poussières de bois.....	72
2.1.2.1.1	Effets sur la santé.....	72
2.1.2.1.2	Réglementation.....	73
2.1.2.1.2.1	Code du travail	73
2.1.2.1.2.2	Valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP)	73

2.1.2.2	Poussières de cuir	73
2.1.2.2.1	Effets sur la santé	73
2.1.2.2.2	Réglementation - Valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP)	73
2.1.2.3	Nickel	74
2.1.2.3.1	Effets sur la santé	74
2.1.2.3.2	Réglementation - Valeur limite d'exposition professionnelle	74
2.1.2.4	Chrome	75
2.1.2.4.1	Effets sur la santé	75
2.1.2.4.2	Réglementation – Valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP)	75
2.2	La prévention des cancers des cavités nasosinusiennes.....	76
2.2.1	Prévention	76
2.2.1.1	Définition	76
2.2.1.2	Réglementation	76
2.2.1.2.1	Code du travail	77
2.2.1.2.2	Document unique d'évaluation des risques professionnels (DUERP)	77
2.2.1.2.3	Acteurs de la prévention	77
2.2.2	Mesures mises en place pour la protection des salariés	78
2.2.2.1	En France	78
2.2.2.1.1	Plan santé au travail numéro 4 (2021-2025)	78
2.2.2.1.2	Programme Risques Chimiques Pros	78
2.2.2.2	En Europe	79
2.2.2.2.1	Règlement REACH	79
2.2.3	Prévention collective	80
2.2.3.1	Équipements de protection collective (EPC)	80
2.2.3.1.1	Définition	80
2.2.3.1.2	Réglementation	80
2.2.4	Prévention individuelle	81
2.2.4.1	Équipements de protection individuelle (EPI)	81
2.2.4.1.1	Définition	81
2.2.4.1.2	Réglementation	81
2.2.4.2	Lutte contre le tabagisme	81
2.2.4.3	Vaccination	82
2.2.4.3.1	Virus d'Epstein Barr (EBV)	82
2.2.4.3.2	Human Papillomavirus (HPV)	82
2.2.5	Rôles du pharmacien	83
2.2.5.1	Prévention primaire	83
2.2.5.1.1	Lutte contre le tabagisme	83
2.2.5.1.1.1	Campagnes de prévention	83
2.2.5.1.1.2	Accompagnement du patient dans son sevrage tabagique	84
2.2.5.1.1.2.1	Situation du patient	84
2.2.5.1.1.2.2	Dispensation de substituts nicotiniques	85
2.2.5.1.1.2.3	Les traitements médicamenteux	86
2.2.5.1.1.2.4	Les conseils	88
2.2.5.1.1.2.5	Le suivi du patient	89
2.2.5.1.2	Vaccination	89
2.2.5.2	Prévention secondaire	90
2.2.5.3	Prévention tertiaire	91
2.2.5.3.1	Analyse des ordonnances	91
2.2.5.3.2	Soutien psychologique	91
2.2.5.3.3	Détection des effets indésirables des médicaments anticancéreux et de la radiothérapie	91
2.2.5.3.4	Information et éducation thérapeutique	93
CONCLUSION		94
BIBLIOGRAPHIE		95
ANNEXES		106

LISTE DES ABRÉVIATIONS

VADS :	Voies aérodigestives supérieures
CIRC :	Centre International de recherche sur le Cancer
ADN :	Acide désoxyribonucléique
Cr VI :	Chrome hexavalent
Cr III :	Chrome trivalent
EBV :	Virus d'Epstein Barr
HPV :	Human Papillomavirus
ORL :	Otorhinolaryngologie
IST :	Infection sexuellement transmissible
CDK :	Kinase dépendante des cyclines
CAK :	Kinase activatrice de la kinase cycline dépendante
RB :	Rétinoblastome
INK4 :	Signifie « inhibiteurs de kinases »
CIP/KIP :	Ce sont des inhibiteurs des complexes CDK-cycline
ADK :	Adénocarcinome
SNUC :	Carcinome indifférencié nasosinusien
IRM :	Imagerie par résonnance magnétique
TDM :	Tomodensitométrie
RCP :	Réunion de concertation pluridisciplinaire
IMC :	Indice de masse corporelle
5-FU :	Fluorouracile
DPD :	Dihydropyrimidine déshydrogénase
INCa :	Institut national du cancer
HAS :	Haute Autorité de santé
INRS :	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
CSS :	Code de la Sécurité sociale
CRRMP :	Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
DUERP :	Document unique d'évaluation des risques professionnels
PST 4 :	Plan Santé au Travail numéro 4

LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Pictogrammes de danger du nickel (9)	28
Figure 2 – Pictogrammes de danger du trioxyde de chrome (12)	31
Figure 3 – Formules chimiques du chromate et du dichromate de sodium (13).....	32
Figure 4 – Composants d’une cigarette (17)	35
Figure 5 – Structure du virus d’Epstein Barr (18).....	36
Figure 6 – Cycle de vie de l’EBV (19).....	37
Figure 7 – Voies aérodigestives supérieures (27)	40
Figure 8 – Division du nez en 3 parties(31)	41
Figure 9 – Sinus nasaux (27).....	42
Figure 10 – Les 5 étapes de la mitose (33).....	43
Figure 11 – Hallmarks of cancer (35)	45
Figure 12 - Nouvelles caractéristiques habilitantes (Douglas Hanahan 2022) (37).....	46
Figure 13 – Classification de Kleinsasser (40).....	48
Figure 14 – Algorithme de la prise en charge des cancers nasosinusiens (43)	50
Figure 15 – Déroulement d’une IRM (51)	53
Figure 16 – Principe TDM (53).....	54
Figure 17 – Accumulation du 18F-FDG dans une cellule normale à gauche et une cellule tumorale à droite (55).....	55
Figure 18 – Classification TNM des cavités naso-sinusiennes selon UICC (2017) (58).....	58
Figure 19 - Incision paralatéronasale de Moure et Sebileau	60
Figure 20 – Docétaxel	63
Figure 21 – Cisplatine	63
Figure 22 – Fluorouracile	64
Figure 23 - Schéma d'administration du Docétaxel-Cisplatine-5-FU (72)	64
Figure 24 - Étoposide	65
Figure 25 - Schéma d'administration Etoposide-Cisplatine (74)	65
Figure 26 - Arbre décisionnel des traitements des cancers nasosinusiens (58)	66
Figure 27 – Bupropion (109).....	86
Figure 28 – Varénicline (112)	87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 – Classification des agents par le CIRC (6)	27
Tableau 2 – Les composés de nickel et leurs différentes utilisations (10)	29
Tableau 3 – Propriétés physiques du trioxyde de chrome (12)	31
Tableau 4 – Propriétés physiques du chromate et du dichromate de sodium (13).....	32
Tableau 5 – Principaux usages des principaux composés du chrome hexavalent et tonnages annuels (14)	33
Tableau 6 – Classification des différents types d’HPV selon leur tropisme (24)	38
Tableau 7 – Classification des HPV à tropisme muqueux selon leur risque oncogène (24)....	38
Tableau 8 - Affections cancéreuses causées par l'acide chromique et les chromates et les bichromates alcalins ou alcalinoterreux ainsi que le chromate de zinc (76).....	70

LISTE DES ANNEXES

- ANNEXE I : Propriétés physiques du nickel et de ses composés
- ANNEXE II : Formulaire S6100b
- ANNEXE III : Test de Richmond
- ANNEXE IV : Modèle de Prochaska et DiClemente
- ANNEXE V : Test de Fagerström simplifié
- ANNEXE VI : Fiche de suivi d'aide au sevrage tabagique

INTRODUCTION

Les cancers constituent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique en France. Selon les données publiées par l'Institut national du cancer (INCa), près de 433 136 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2023. De nombreux facteurs de risque, qu'ils soient endogènes ou exogènes sont impliqués dans leur survenue et il est estimé que près de la moitié pourraient être évités.

Parmi eux, les cancers liés aux expositions professionnelles représentent environ 3% des cas. Les cancers nasosinusiens sont associés à une exposition répétée et prolongée à certaines substances cancérogènes et figurent dans cette catégorie. Leur diagnostic est souvent tardif en raison de leurs manifestations cliniques peu spécifiques et fréquemment associés à des pathologies bénignes telles qu'une rhino-pharyngite ou une sinusite chronique.

Dans ce contexte, le pharmacien d'officine occupe une position stratégique. Il est le professionnel de santé de premier recours et doit adopter une démarche réflexive face à un patient consultant de manière répétée pour des symptômes ORL persistants. Il se doit, tout en connaissant son parcours professionnel et son mode de vie, de le réorienter rapidement vers un médecin pour un avis spécialisé. Au-delà de la réorientation vers le médecin, le pharmacien joue un rôle clé tout au long du parcours de soins : accompagnement thérapeutique, conseils sur la gestion des effets indésirables, soutien psychologique et participation à l'éducation thérapeutique.

Ainsi, dans ce travail, nous aborderons dans une première partie la thématique des cancers nasosinusiens dans leur globalité. Nous présenterons tout d'abord les données épidémiologiques, en intégrant les principaux facteurs de risque des cancers nasosinusiens et des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), dont ils font partie. Nous détaillerons ensuite la localisation anatomique de ces tumeurs, les mécanismes physiopathologiques impliqués dans leur développement et leurs caractéristiques anatomopathologiques. Enfin nous exposerons les modalités diagnostiques, les stratégies thérapeutiques actuellement proposées ainsi que les modalités de suivi mises en place après le traitement.

Puis, dans une seconde partie, nous nous intéresserons plus spécifiquement aux cancers nasosinusiens reconnus comme maladie professionnelle et à l'implication du pharmacien dans la prévention. Nous décrirons les critères et les démarches nécessaires à leur reconnaissance en tant que maladie professionnelle ainsi que la réglementation encadrant l'utilisation et l'exposition aux substances incriminées. Enfin, nous analyserons les différentes mesures de prévention pouvant être mises en œuvre, tant au niveau collectif qu'individuel, et développerons le rôle du pharmacien dans la prévention aux différentes étapes de la prise en charge thérapeutique du patient.

Chapitre 1 : Cancers des cavités nasosinusiennes

1.1 Épidémiologie

Pour l'étude épidémiologique des cancers nasosinusiens, nous débuterons par exposer l'incidence de ces cancers au sein de la population. Nous aborderons ensuite les différents facteurs de risque, en distinguant ceux spécifiquement associés aux cancers nasosinusiens et ceux plus largement associés aux cancers des voies aérodigestives supérieures. Enfin, nous étudierons la mortalité liée à ces cancers.

1.1.1 Incidence

Parmi l'ensemble des cancers des voies aérodigestives supérieures, les cancers nasosinusiens, qualifiés de « cancers rares », représentent 3 à 5 %. (1)

L'appellation « cancers rares » signifie que l'incidence annuelle est inférieure à 6/100 000 personnes. Ils nécessitent généralement une prise en charge spécialisée et peuvent être parfois d'une grande complexité.(2)

Selon Santé Publique France : « *En France, pour l'année 2018, le nombre estimé de nouveaux cas de cancer des fosses nasales, sinus annexes de la face, oreilles moyenne et interne était de 806 dont 552 chez les hommes et 254 chez les femmes* ». Ainsi, tout comme pour les cancers des VADS, les hommes sont plus touchés que les femmes. (3)

1.1.2 Facteurs de risque

1.1.2.1 Facteurs de risque prouvés

1.1.2.1.1 Exposition à la poussière de bois

Le bois, matériau naturel, est depuis toujours utilisé dans de nombreux métiers manuels à travers le monde. Cependant, ce matériau, bien que naturel, présente de nombreux risques pour la santé de l'Homme. Nous nous intéresserons ici, aux risques liés à l'exposition aux poussières de bois. Il convient toutefois de rappeler que le bois peut également être à l'origine d'autres dangers pour l'Homme tels que des incendies ou des explosions.

Dès 1991, les autorités publiques prennent conscience des risques liés aux poussières de bois et instaurent des valeurs limites d'exposition professionnelle dans les locaux de travail (ces valeurs seront présentées dans le chapitre 2 de cette thèse). En effet, toutes les poussières de bois, quelles que soient leur origine, peuvent avoir des conséquences nocives pour l'Homme. (4) Elles sont ainsi classées par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) comme cancérogènes de groupe 1, ce qui signifie que « l'agent est cancérogène pour l'Homme ». (Tableau 1) (5)

Groupe 1	L'agent est <i>cancérogène pour l'Homme</i>	133 agents
Groupe 2A	L'agent est <i>probablement cancérogène pour l'Homme</i>	96 agents
Groupe 2B	L'agent est <i>peut-être cancérogène pour l'Homme</i>	322 agents
Groupe 3	L'agent est <i>inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme</i>	501 agents

Tableau 1 – Classification des agents par le CIRC (6)

La poussière a été définie par l'article R4222-3 du Code du travail comme étant « *toute particule solide dont le diamètre aérodynamique est au plus égal à 100 micromètres ou dont la vitesse limite de chute, dans les conditions normales de température, est au plus égale à 0,25 mètre par seconde* ». (7) Cette définition peut tout à fait s'appliquer à la poussière de bois.

Les poussières de bois peuvent être nocives pour l'Homme en raison de leur dépôt sur la peau ou de leur inhalation. Le contact cutané avec ces poussières peut entraîner des irritations, des dermites ou encore des réactions allergiques. Toutefois, la principale voie d'exposition reste l'inhalation des poussières de bois et constituera la voie que nous étudierons dans la suite de cette thèse.

Ainsi, lors du travail du bois ou d'opérations de nettoyage, de petites particules peuvent se diffuser dans l'air et être inhalées par l'Homme. Selon leur taille, ces particules se déposent à différents niveaux de l'appareil respiratoire :

- les particules de taille importante se déposent dans les voies aériennes supérieures et peuvent être à l'origine de cancers nasosinusiens ;
- les particules les plus fines pénètrent plus profondément dans les poumons et peuvent atteindre les alvéoles, où elles sont susceptibles d'entraîner des lésions.

Il convient de souligner que la durée d'exposition aux poussières de bois constitue un facteur aggravant à la survenue de cancers nasosinusiens. (4)

1.1.2.1.2 Exposition au cuir

Le travail du cuir, matériau obtenu par le traitement de peaux animales, entraîne la production de poussières susceptibles de représenter un risque pour la santé humaine. À l'instar de la poussière de bois, le dépôt de particules de cuir dans l'arbre respiratoire dépend principalement de leur taille, elle-même corrélée au type d'opération réalisé sur le cuir.

Tout comme la poussière de bois, la poussière de cuir est classée par le CIRC dans le groupe 1, correspondant aux substances « cancérogènes pour l'Homme ». Une relation est également admise entre la durée d'exposition aux poussières de cuir et la survenue de cancers nasosinusiens. (8)

Cependant, il convient de souligner que le travail du cuir peut exposer les travailleurs à d'autres agents chimiques potentiellement mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction.

1.1.2.1.3 Exposition au nickel et à ses composés

Le nickel, métal blanc brillant, bon conducteur thermique et électrique, est très utilisé dans la réalisation de placages et d'alliages.

Dans l'environnement, le nickel est naturellement présent dans les minerais : il est traité pour prendre la forme de métal. Les composés, quant à eux, sont issus d'une réaction de liaison chimique entre deux éléments. (9)

1.1.2.1.3.1 Caractéristiques

Le nickel présente de nombreux risques, comme le signalent les pictogrammes de danger ci-dessous : il peut provoquer des cancers, des allergies cutanées et peut avoir des effets délétères sur les organes en cas d'exposition prolongée. (Figure 1)



Figure 1 – Pictogrammes de danger du nickel (9)

Le nickel et ses composés présentent chacun des propriétés physiques différentes (*Annexe I*). Parmi ses caractéristiques particulières, le nickel se distingue par sa capacité à fixer certains gaz, notamment l'hydrogène.

Chez l'Homme :

L'absorption du nickel peut se faire par voie pulmonaire, gastro-intestinale ou cutanée. Une fois dans le sang, le nickel circule en formant un complexe ternaire avec l'albumine et l'histidine, permettant son transport vers différents tissus. La majorité du nickel absorbée est ensuite excrétée par les urines. (9)

1.1.2.1.3.2 Utilisation

Le nickel et ses composés sont utilisés dans divers domaines de notre vie quotidienne, comme l'indique le Tableau 2 ci-dessous :

										
			Automobile	Aéronautique	Électronique	Batteries	Plastiques	Peintures	Céramiques	Combustibles
Sulfate de nickel	NiSO_4	Traitement de surfaces, cathodes de batteries	●	●	●	●	●			
Chlorure de nickel	NiCl_2	Traitement de surfaces, catalyseurs	●	●	●					●
Sulfamate de nickel	$\text{Ni}(\text{H}_2\text{NO}_2)_2$	Traitement de surfaces métallique	●	●	●					
Oxyde de nickel	NiO	Catalyseurs, pigments, frites, verre						●	●	●
Hydroxycarbonate de nickel	CH_3COONi	Traitement de surfaces, catalyseurs, pigments et frites	●	●	●		●	●	●	
Nitrate de nickel	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$	Traitement de surfaces, catalyseurs, cathodes de batteries	●	●	●	●				●
Diacétate de nickel	$\text{Ni}(\text{OOCCH}_3)_2$	Traitement de surfaces	●	●	●					
Hydroxyde de nickel	H_2NiO_2	Traitement de surfaces, cathodes de batteries, pigments	●	●	●	●	●	●	●	
Sulfure de nickel	NiS	Catalyseurs								●
Disulfure de trinickel	Ni_3S_2	Catalyseurs								●

Tableau 2 – Les composés de nickel et leurs différentes utilisations (10)

1.1.2.1.3.3 Mode d'action

Le nickel se présente sous deux formes : soluble et insoluble. Le nickel soluble se diffuse dans le cytoplasme cellulaire via des canaux ou des systèmes de transports, tandis que le nickel insoluble est capté par phagocytose, ce qui lui permet d'atteindre le noyau. Ces deux formes peuvent ainsi provoquer des altérations de l'ADN.

Chez l'homme, l'exposition au nickel peut provoquer de nombreux effets néfastes, tels que des cancers, des risques de fausses couches, des malformations fœtales, des pathologies respiratoires ou encore des réactions cutanées comme des dermatites de contact. Selon le CIRC, le nickel métal est classé comme « potentiellement cancérigène » (groupe 2B), tandis que ses composés sont considérés comme « cancérigènes pour l'Homme » (groupe 1). (9)

1.1.2.1.4 Exposition au chrome et ses composés

Le chrome existe sous plusieurs états d'oxydation, allant de -2 à +6, et peut être d'origine naturelle et anthropique. Dans notre environnement, les formes les plus présentes sont le chrome élémentaire, le chrome hexavalent (Cr VI) et le chrome trivalent (Cr III).

La population générale peut être exposée au chrome par différentes voies :

- environnementale : les industries émettent du chrome dans l'air, qui se retrouve ensuite dans l'eau à la suite de précipitations.
- alimentaire : c'est la principale voie d'exposition pour la population générale, *via* l'eau et la nourriture.
- professionnelle : les travailleurs des industries métallurgiques et chimiques sont principalement exposés par inhalation.
- grossesse : le chrome peut traverser le placenta et être transmis de la mère à l'enfant par le lait maternel.
- tabac : le chrome est l'un des composants de la fumée de cigarette.

Dans cette partie, nous allons exclusivement aborder le chrome hexavalent et ses composés, en mettant particulièrement l'accent sur le trioxyde de chrome, le chromate et le dichromate de sodium. (11)

1.1.2.1.4.1 Caractéristiques

Le chrome hexavalent se présente généralement sous forme de sels colorés, allant du jaune au rouge, et très solubles dans l'eau. Les composés du chrome hexavalent que nous allons étudier par la suite sont des substances chimiques constituées de plusieurs éléments chimiques liés entre eux

- Trioxyde de chrome (12)

En solution aqueuse, le trioxyde de chrome porte le nom d'« acide chromique ». Il présente de nombreux dangers pour l'Homme, comme l'indiquent les pictogrammes de danger présentés ci-dessous (Figure 2). Il peut notamment provoquer des cancers, entraîner des anomalies génétiques ou encore altérer la fertilité. Par ailleurs, le trioxyde de chrome, au contact de substances combustibles, peut provoquer des incendies ou des explosions. Il s'agit également d'une substance très toxique pour l'environnement.



Trioxyde de chrome

Figure 2 – Pictogrammes de danger du trioxyde de chrome (12)

Les principales propriétés physiques du trioxyde de chrome, notamment sa formule chimique, sa masse molaire, ses points de fusion et d'ébullition ainsi que sa densité, sont présentées ci-dessous. (Tableau 3)

Nom Substance	Détails	
Trioxyde de chrome	Formule	CrO₃
	Masse molaire	100
	Point de fusion	196 °C
	Point d'ébullition	se décompose à 250 °C en Cr₂O₃ et O₂
	Densité	2,7 à 20 °C

Tableau 3 – Propriétés physiques du trioxyde de chrome (12)

- Chromate et Dichromate de sodium (13)

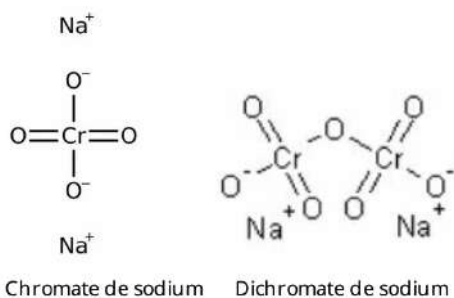


Figure 3 – Formules chimiques du chromate et du dichromate de sodium (13)

Le chromate et le dichromate de sodium sont deux composés chimiques qui présentent des risques similaires à ceux du trioxyde de chrome mentionnés précédemment. (Figure 2)

Les principales propriétés physiques du chromate et du dichromate de sodium, incluant leurs formules chimiques, leur état physique, leur solubilité, leur masse molaire ainsi que leurs points de fusion, d'ébullition et leur densité sont présentées ci-dessous. (Tableau 4)

Dichromate de sodium / Dichromate de sodium dihydraté	Formule	Na₂Cr₂O₇ / Na₂Cr₂O₇ · 2H₂O
	N° CAS	10588-01-9 (anhydre) / 7789-12-0 (dihydraté)
	Etat Physique	Solide
	Solubilité	235,5 g/100 mL à 20 °C (anhydre) pH ≈ 4 (à 1%)
	Masse molaire	262 g/mol (anhydre) 298 g/mol (dihydraté)
	Point de fusion	357 °C (anhydre)
	Point d'ébullition	Se décompose à 400 °C (anhydre)
	Densité	2,52 à 13 °C (anhydre) 2,348 à 25 °C (dihydraté)
Chromate de sodium	Formule	Na₂CrO₄
	N° CAS	7775-11-3
	Etat Physique	Solide
	Solubilité	53 g/100 mL à 20 °C (pH ≈ 9)
	Masse molaire	162 g/mol
	Point de fusion	762 - 792 °C
	Point d'ébullition	-
	Densité	2,4 à 2,7

Tableau 4 – Propriétés physiques du chromate et du dichromate de sodium (13)

1.1.2.1.4.2 Utilisation

Le chrome hexavalent est principalement utilisé dans plusieurs domaines industriels, notamment :

- la métallurgie
- la chimie
- la fabrication de pigments et de colorants
- la fabrication de produits de traitement de surface
- la fabrication de produits de traitement de bois (14) (Tableau 5).

	Usages				Tonnage* (tonnes/an) source ECHA 2018
	Chimie	Traitement de surface	Industrie du bois	Pigments et colorants	
Trioxyde de chrome CrO_3	X	X	X	X	1 - 10
Chromate de sodium Na_2CrO_4		X			1 - 10
Dichromate de sodium $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	X	X	X		100 – 1 000
Chromate de potassium K_2CrO_4		X			1 - 10
Chromate de strontium CrO_4Sr				X	1 000 – 10 000
Dichromate de potassium $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	X	X	X	X	100 – 1 000
Dichromate d'ammonium $(\text{NH}_4)_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	X			X	nc

Tableau 5 – Principaux usages des principaux composés du chrome hexavalent et tonnages annuels (14)

1.1.2.1.4.3 Mode d'action

Le chrome hexavalent pénètre facilement dans les cellules, où il est ensuite réduit en chrome III. Cette réduction peut entraîner la formation d'espèces réactives capables de provoquer de nombreuses réactions cytotoxiques. L'exposition au chrome VI peut ainsi avoir divers effets néfastes sur la santé, tels que des inflammations, des ulcérations, des mutations génétiques ou encore des cancers.

Le chrome VI et ses composés sont classés comme cancérigènes pour l'Homme (groupe 1) par le CIRC. (13)

1.1.2.2 Facteurs de risque des cancers des VADS

Dans cette partie, il apparaît nécessaire de rappeler les facteurs de risque classiquement associés aux cancers des VADS. En effet, ces premiers contribuent à une exposition chronique des muqueuses ORL à divers agents pathogènes. Pour autant, concernant les cancers nasosinusiens, aucun lien de causalité n'a, à ce jour, été établi par les études disponibles.

1.1.2.2.1 Tabac

Le tabac est aujourd'hui reconnu comme un véritable enjeu de santé publique. Il se présente sous différentes formes dans notre société, telles que la cigarette, le cigarillo, le cigare, le tabac à mâcher, la pipe, la pipe à eau ou encore la chicha. Bien que la toxicité varie selon la forme de consommation, cela n'en diminue pas pour autant la dangerosité. (15)

1.1.2.2.1.1 Composition

La composition du tabac est aujourd'hui particulièrement complexe. Il contient de nombreux produits différents, parmi lesquels on peut notamment retrouver (Figure 4) :

- Ceux présents dans la plante de tabac
 - La nicotine : c'est une substance qui agit directement au niveau du cerveau et qui est responsable du phénomène de dépendance.

Après inhalation, la nicotine atteint le cerveau en quelques secondes. Elle se fixe alors sur les récepteurs à l'acétylcholine, entraînant la libération de dopamine. Cette dernière stimule le système de la récompense, à l'origine de la sensation de bien-être ressentie par le fumeur.

Lorsque la consommation de tabac est répétée, les récepteurs à l'acétylcholine finissent par être saturés. L'organisme s'adapte alors en créant de nouveaux récepteurs pour pallier le surplus de nicotine.
 - L'arsenic : c'est un produit chimique utilisé comme pesticide utilisé pour protéger les plants de tabac des insectes.
- Ceux ajoutés par le fabricant

L'industrie du tabac ajoute différents composants dans les cigarettes dans l'objectif d'en améliorer le goût, la texture, l'humidification, la dilatation des voies respiratoires. Le but étant ici d'en améliorer l'attrait pour les consommateurs.

- Ceux générés par la combustion du tabac

Le phénomène de combustion du tabac libère de multiples produits, tous plus dangereux les uns que les autres, parmi lesquels :

- Cadmium : généralement utilisé dans les batteries, il peut être à l'origine de problèmes pulmonaires graves.
- Monoxyde de carbone : c'est un gaz toxique, ayant des conséquences délétères sur le taux d'oxygène dans le sang.
- Benzène : il présente la capacité d'entrer dans les cellules et d'y modifier la composition de l'ADN, ce qui peut être à l'origine de cancers.
- Ammoniac : il favorise l'absorption de la nicotine et augmente par conséquent le risque de dépendance.
- Goudrons : ils se collent aux parois des voies respiratoires, provoquant des lésions aux poumons. (16)



Figure 4 – Composants d'une cigarette (17)

1.1.2.2.1.2 Toxicité

Le tabac est à l'origine de nombreuses maladies dans le monde. Il constitue la première cause de mortalité évitable. Selon Santé Publique France, il est responsable d'un cancer sur trois, le plus fréquent étant le cancer des poumons. Cependant, bien d'autres cancers peuvent en découler notamment ceux de l'œsophage, de la bouche, des lèvres ou encore du pancréas.

Par ailleurs, la consommation de tabac peut être associée à d'autres pathologies notamment respiratoires, comme la broncho-pneumopathie chronique obstructive, et cardiovasculaires. Il est le principal facteur de risque d'infarctus du myocarde. Il peut également aggraver des pathologies déjà présentes, telles que le diabète ou les ulcères. (17)

1.1.2.2.2 Virus d'Epstein Barr (EBV)

1.1.2.2.2.1 Caractéristiques

Le virus d'Epstein Barr (Figure 5) est un virus strictement humain, de la famille des Herpesviridae. Il mesure 150 à 200 nm et n'est pas tout à fait sphérique. Son génome viral est composé d'un ADN double brin linéaire associé à des protéines virales et est recouvert d'une capside icosaédrique. Cette capside est recouverte d'une enveloppe composée d'une bicouche lipidique et de glycoprotéines. (18)

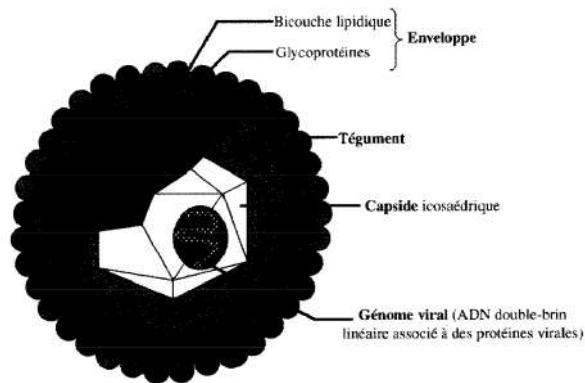


Figure 5 – Structure du virus d'Epstein Barr (18)

Cycle de vie de l'EBV (Figure 6): (19)

La contamination par l'EBV se fait principalement par contact avec la salive d'une personne infectée.

Le virus infecte d'abord les cellules épithéliales de l'oropharynx ou les lymphocytes B naïfs. Ces derniers se différencient ensuite en lymphocytes B activés. Ces cellules activées migrent vers les centres germinatifs des amygdales, où elles poursuivent leur maturation.

À partir de ces centres germinatifs, des lymphocytes B sont produits et passent dans la circulation sanguine. Une partie d'entre eux deviennent des lymphocytes B mémoires, qui peuvent être présents sous forme active ou quiescente.

Les lymphocytes B mémoires actifs peuvent retourner dans les amygdales et s'y différencier en plasmocytes. À ce stade, le virus peut entrer dans un cycle lytique, conduisant à la production et à la libération de nouveaux virions.

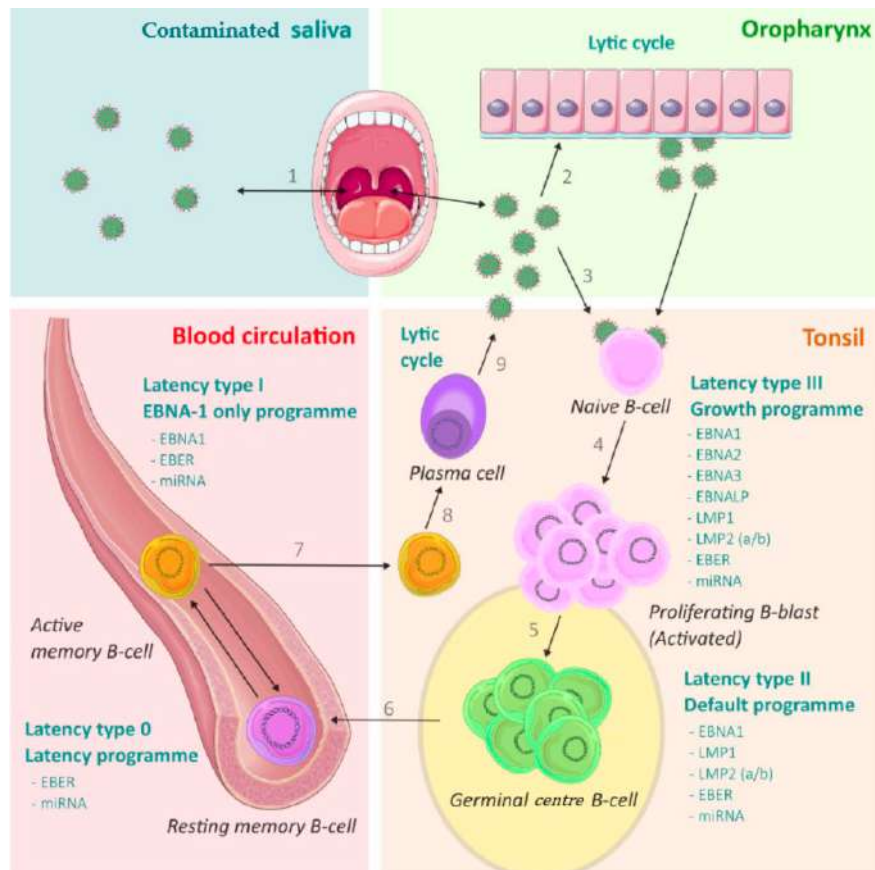


Figure 6 – Cycle de vie de l'EBV (19)

1.1.2.2.2 Modes de transmission

L'EBV, responsable de la mononucléose, se transmet principalement par la salive, ce qui lui vaut le surnom de « maladie du baiser ». La contamination se produit donc lors de contacts étroits, notamment par échange de salive ou lors de rapports sexuels. (20)

1.1.2.2.3 Human Papillomavirus (HPV)

Le papillomavirus est présent dans notre civilisation depuis très longtemps. En effet, des verrues génitales étaient déjà décrites chez les Grecs et les Romains durant l'Antiquité. Cependant, il a fallu attendre les années 1970, pour que le médecin et virologue allemand, Harald zur Hausen découvre et décrive le pouvoir pathogène du HPV. Cette découverte lui vaudra le Prix Nobel de médecine en 2008. (21)(22)

1.1.2.2.3.1 Caractéristiques

L'HPV est un petit virus à ADN, mesurant environ 45 à 55 nm. Il est non enveloppé, possède une capsidie icosaédrique et appartient à la famille des Papillomaviridae. On dénombre plus de 200 types de papillomavirus différents. Cependant, ils sont spécifiques à chaque espèce, ce qui signifie qu'il n'y a pas de transmission virale inter-espèces.

Parmi les HPV, on distingue (Tableau 6) :

- Les HPV à tropisme cutané : ils infectent la peau et peuvent, selon les types, provoquer des cancers non mélaniques (comme les HPV5 et 8) ou des lésions bénignes (comme le HPV49).
- Les HPV à tropisme muqueux : ils touchent les muqueuses et sont responsables de condylomes (verrues génitales) ainsi que de cancers de la sphère ano-génitale et ORL.

Ces HPV à tropisme muqueux peuvent être classés selon leur potentiel oncogène (Tableau 7) :

- Les HPV dits à « haut risque » oncogène : dont HPV16 et 18 qui seraient responsables de la plupart des cancers du col de l'utérus.
- Les HPV dits à « faible risque » oncogène : dont HPV 6 et 11. (23,24)

Tableau II – Distribution des types d'HPV selon leur tropisme.	
Tropisme	Types
Cutané	1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 92, 93, 95, 96
Muqueux	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94

Tableau 6 – Classification des différents types d'HPV selon leur tropisme (24)

Tableau III – Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène.	
Classification	Types
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

Tableau 7 – Classification des HPV à tropisme muqueux selon leur risque oncogène (24)

1.1.2.2.3.2 Modes de transmission

Le papillomavirus touche une grande partie des personnes au cours de leur vie. La contamination peut survenir de différentes manières, parmi lesquelles on peut citer :

- La voie sexuelle :

Le papillomavirus figure parmi les trois IST les plus fréquentes dans la population sexuellement active. Toutes les personnes, quelle que soit leur orientation sexuelle, peuvent y être exposées. La transmission peut se produire avec ou sans pénétration. Il est important de souligner que le préservatif ne protège pas totalement de la transmission de cette IST, la vaccination reste la méthode de prévention la plus efficace.

- Par l'intermédiaire d'objets :

La transmission du papillomavirus peut tout à fait se produire par le partage de sous-vêtements, de sextoys ou de serviettes de toilettes, car l'HPV est très résistant dans l'environnement, mais ces cas restent exceptionnels.

- La voie verticale ou de la mère à l'enfant :

Cette transmission est possible lorsque l'infection HPV de la mère est active mais reste cependant exceptionnelle.

La transmission de ce virus peut être facilitée par certains facteurs liés au mode de vie de l'individu :

- le nombre de partenaires sexuels ;
- l'immunodépression ;
- l'âge au moment des premiers rapports sexuels ;
- la présence d'autres infections sexuellement transmissibles. (25)

1.1.3 Mortalité

Ces cancers, bien que rares, présentent généralement un pronostic peu favorable en raison d'un diagnostic tardif. En effet, les symptômes, peu spécifiques, n'alertent pas les patients sur la nécessité de consulter leur médecin.

La survie du patient pour ce type de cancers dépend de plusieurs facteurs :

- la localisation de la tumeur ;
- la nature histologique des cellules cancéreuses ;
- le stade du développement de la tumeur ;
- l'âge au moment du diagnostic ;
- le type de traitement administré. (3)

1.2 Cancers des cavités nasosinusiennes

1.2.1 Les voies aérodigestives supérieures (VADS)

Les VADS, partie haute des voies respiratoires et digestives, jouent un rôle dans le passage et le traitement de l'air ainsi que dans l'acheminement des aliments jusqu'à l'estomac.

Elles se composent de différentes parties (Figure 7) :

- Le nez et les fosses nasales
- La cavité buccale
- Le pharynx
Celui-ci est divisé en trois parties : le nasopharynx, l'oropharynx et l'hypopharynx, permettant respectivement la respiration, la déglutition et la parole.
- Le larynx
Il s'agit d'un conduit de cartilages contenant les cordes vocales nécessaires à la phonation.

Il se divise en trois régions :

- étage sus-glottique : au-dessus de la glotte, partie haute du larynx.
- glotte : partie centrale du larynx, contenant les cordes vocales.
- étage sous-glottique : en-dessous de la glotte, situé entre la glotte et la trachée. (26,27)

Les VADS sont drainées par les ganglions cervicaux, ils filtrent la lymphe et produisent des lymphocytes. Ceux-ci peuvent être atteints par des cellules cancéreuses.

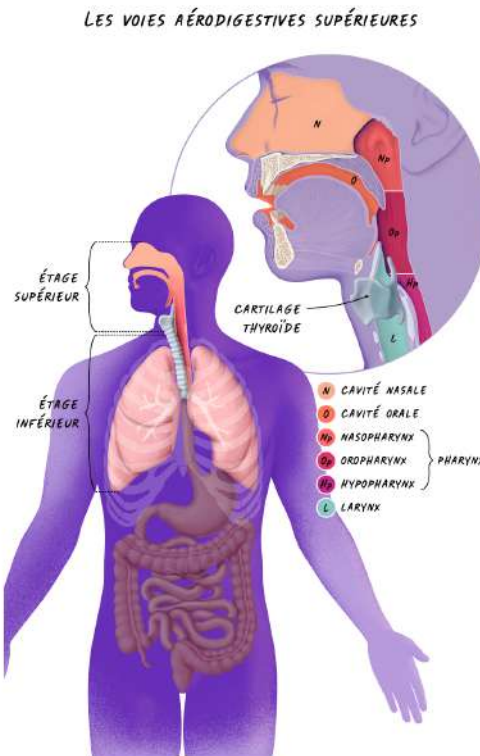


Figure 7 – Voies aérodigestives supérieures (27)

Ces VADS peuvent être touchées par des cancers, nommés cancers de la sphère ORL. Ceux-ci touchent principalement la cavité buccale, l'oropharynx, l'hypopharynx, le larynx, les sinus et fosses nasales. (28)

1.2.2 Anatomie générale du nez, des fosses nasales et des sinus

Nous nous intéresserons ici à l'anatomie du nez, des fosses nasales et des sinus, dans lesquels se développent les cancers des cavités nasosinusiennes, appartenant à la catégorie des cancers des VADS.

Le nez a pour fonction l'olfaction, la filtration, l'humidification et le réchauffement de l'air arrivant aux narines. (29) Celui-ci est une structure ostéo-cartilagineuse, pouvant se diviser en trois parties distinctes (Figure 8) :

- Le tiers supérieur fixe, formé par l'articulation de deux os entre eux :
 - En bas, les processus frontaux de l'os maxillaire
 - En haut, le processus épineux de l'os frontal.
- Le tiers moyen, constitué du cartilage triangulaire et du septum sous-jacent.
- Le tiers inférieur mobile, ou pointe du nez, est principalement supporté par les cartilages alaires et le septum. (30)

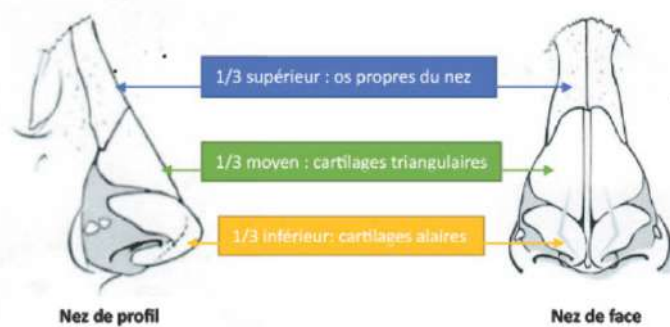


Figure 8 – Division du nez en 3 parties(31)

Les deux cavités présentes des narines au nasopharynx, situées en arrière et au-dessus du nez, se nomment les fosses nasales.

Ces fosses nasales communiquent avec les sinus, cavités pneumatiques creusées dans les os de la face, au nombre de quatre paires (Figure 9) :

- sinus maxillaires
- sinus ethmoïdaux
- sinus frontaux
- sinus sphénoïdaux.

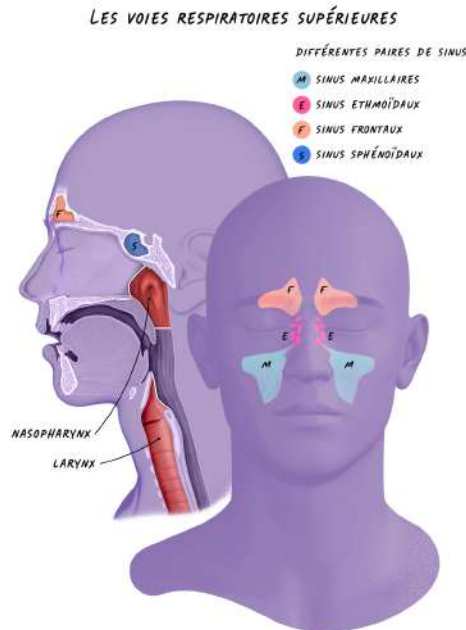


Figure 9 – Sinus nasaux (27)

Toutes ces parties sont recouvertes de muqueuses, constituées de cils vibratiles, permettant la circulation du mucus et l'élimination des polluants et des bactéries. (27)

1.2.3 Histologie

Un cancer se développe à partir de cellules dysfonctionnelles se multipliant et proliférant de manière anarchique et excessive et/ou à cause d'une absence de mort cellulaire.

L'Homme est constitué de cellules, unités de base de tout organisme, entourées d'une membrane qui renferme le cytoplasme, dans lequel on retrouve le noyau. Le noyau est normalement constitué de 23 paires de chromosomes, comprenant des protéines et une molécule d'ADN. Cette molécule, est formée de deux brins formant une double hélice. L'ADN se divise en séquences ou segments particuliers, qui constituent les gènes. Ceux sont eux qui représentent les instructions permettant le bon fonctionnement de la cellule. (32)

1.2.3.1 Cellule normale

Le cycle cellulaire permet à une cellule de se multiplier et de proliférer. Il est constitué de quatre phases successives :

- Phase G1 : Phase de croissance où la cellule se prépare à répliquer son ADN
- Phase S : Phase où la cellule copie son ADN
- Phase G2 : Phase de préparation à la mitose, donc à la division
- Phase M : Phase de division cellulaire conduisant à la production de deux cellules filles identiques.

La phase G0 est une phase de latence, durant laquelle la cellule ne se divise pas.

La Phase M, soit la mitose, se divise en cinq étapes distinctes (Figure 10) :

- Prophase : Phase durant laquelle on a la formation du fuseau mitotique et le début de la condensation des chromosomes.
- Prométaphase : Phase où l'enveloppe nucléaire se rompt et où il y a fixation des chromosomes aux microtubules du fuseau mitotique.
- Métaphase : Phase d'alignement des chromosomes
- Anaphase : Phase de séparation des chromatides sœurs et migration des chromatides sœurs vers les pôles opposés du fuseau.
- Télaphase : Phase de reformation de l'enveloppe nucléaire autour des chromosomes aux deux pôles différents afin d'obtenir deux cellules.

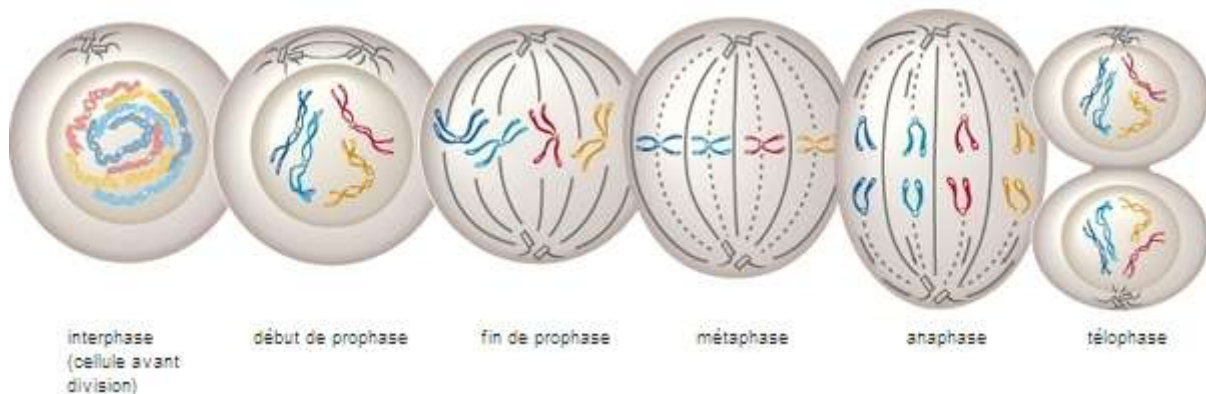


Figure 10 – Les 5 étapes de la mitose (33)

Il existe au cours du cycle cellulaire des points de contrôle permettant de réparer les éventuelles erreurs d'ADN ou de déclencher la mort cellulaire si l'erreur ne peut être réparée.

- Entre la phase G1 et S, le point de restriction, est un point de contrôle, permettant d'assurer que toutes les conditions sont remplies pour permettre la division cellulaire.

L'arrivée du facteur de croissance à la surface de la cellule active les facteurs de transcription, entraînant la production de cycline D. Celle-ci se fixe à CDK4/6, formant un complexe inactif. Activation du complexe par la kinase CAK et la phosphatase CDC25, qui va alors phosphoryler la protéine RB associée à l'E2F, diminuant alors leur affinité l'une pour l'autre. Le complexe cycline E-CDK2 réalise la dernière phosphorylation de la protéine RB, permettant la libération de l'E2F, impliqué dans la réplication de l'ADN et assurant le passage de la phase G1 à la phase S. Le complexe cycline D-CDK4/6 sera régulé négativement par les protéines de la famille INK4.

Le complexe cycline E-CDK2, sera quant à lui régulé négativement par les protéines de la famille CIP et KIP.

- Point de contrôle en G2, permettant de s'assurer que la copie de l'ADN a bien été réalisée et qu'il n'y a pas eu d'erreur.
 - Point de contrôle en métaphase, nommé point de contrôle mitotique, permettant de vérifier que les chromosomes ont bien été séparés par le fuseau mitotique.
- (34)

1.2.3.2 Caractéristiques des cellules tumorales (Hallmarks of Cancer)

En 2000, Douglas Hanahan et Robert Weinberg, deux chercheurs en cancérologie, ont introduit le concept d'« Hallmarks of Cancer », définissant six caractéristiques fondamentales acquises par les cellules tumorales au cours de leur transformation maligne. Ce concept vise à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la formation et la progression des tumeurs.

Ainsi, parmi ces caractéristiques fondamentales, on distingue :

- **Maintien des signaux de prolifération**
Les cellules tumorales vont proliférer aux dépens des signaux externes à la différence des cellules normales.
- **Échappement aux suppresseurs de croissance**
Elles évitent les mécanismes régulateurs freinant la division cellulaire.
- **Resistance à la mort cellulaire**
Elles développent des mécanismes permettant d'éviter la mort cellulaire programmée.
- **Favorisation de l'immortalité répllicative**
Souvent par l'activation de la télomérase, elles acquièrent la propriété de se diviser indéfiniment.
- **Induction de l'angiogenèse**
Les cellules tumorales vont stimuler la formation de vaisseaux sanguins, assurant ainsi leur approvisionnement en oxygène et nutriments.
- **Activation de l'invasion et des métastases**
Elles acquièrent la capacité de colonisation.

En 2011, ce concept a été mis à jour, ajoutant ainsi deux caractéristiques émergentes et deux capacités facilitantes à la formation de tumeurs. (Figure 11)

Les deux caractéristiques émergentes sont :

- Dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire
Les cellules tumorales vont modifier le métabolisme énergétique, leur permettant une prolifération plus rapide.
- Échappement à la destruction par le système immunitaire
Les cellules tumorales vont développer des capacités leur permettant d'échapper à la reconnaissance et à l'élimination par les cellules immunitaires.

Les deux caractéristiques facilitantes sont :

- Inflammation causée par la tumeur
L'inflammation causée par les tumeurs va participer à sa progression et son agressivité.
- Instabilité génomique et les mutations
L'instabilité et l'accumulation des mutations va favoriser la formation de tumeurs. (35,36)

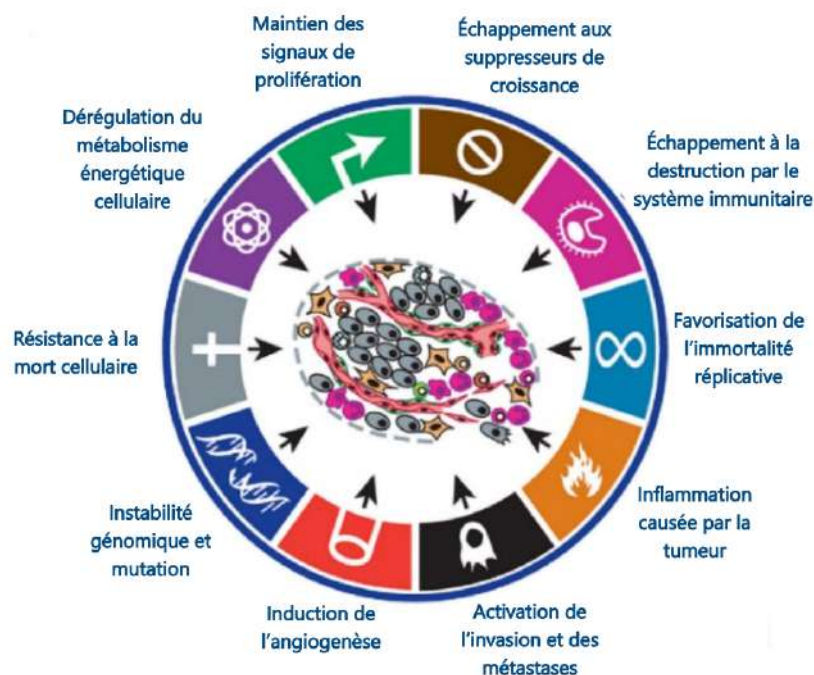


Figure 11 – Hallmarks of cancer (35)

En 2022, Douglas Hanahan publie une mise à jour de son concept, ajoutant des nouvelles caractéristiques habilitantes potentielles. (37)

Ainsi, il nous en présente quatre (Figure 12) :

- Déverrouillage de la plasticité phénotypique
Au cours de la tumorigénèse, divers dysfonctionnements peuvent perturber les processus normaux de différenciation cellulaire. Ces altérations se manifestent par :
 - La dédifférenciation des cellules matures, qui retrouvent des caractéristiques proches de leur cellule d'origine ;
 - Le blocage de la différenciation, empêchant les cellules d'atteindre leur maturité ;
 - La transdifférenciation, où les cellules acquièrent des traits de lignées cellulaires distinctes de leur lignée d'origine.
- Reprogrammation épigénétique non mutationnelle
La reprogrammation épigénétique non mutationnelle contribue à l'acquisition des caractéristiques cancéreuses en remodelant durablement la régulation génique. Elle permet aux cellules tumorales d'activer ou de réprimer des programmes transcriptionnels favorables à leur survie et à leur progression.
- Microbiomes polymorphes
Les microbiomes, dont la composition peut varier selon les individus mais aussi au sein d'un même individu, influencent le développement de cancers, leur progression et la réponse aux traitements. En modulant l'immunité, l'inflammation et le métabolisme tumoral, ces microbiomes sont des acteurs essentiels du microenvironnement tumoral.
- Cellules sénescentes
Les cellules sénescentes sécrètent des facteurs pro-tumoraux, modifiant le microenvironnement tumoral. Par cette action, elles favorisent l'installation, la croissance ainsi que la résistance tumorale.

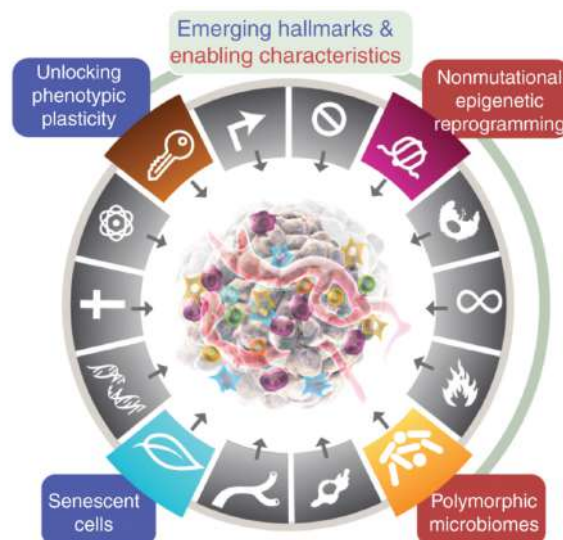


Figure 12 - Nouvelles caractéristiques habilitantes (Douglas Hanahan 2022) (37)

1.2.3.3 Classification des cancers

La classification des cancers peut s'appuyer sur l'histologie, c'est-à-dire « la nature des tissus dans lesquels ils se développent » (38) Dans ce paragraphe, seuls les types de cancers pertinents pour cette thèse seront abordés.

- Les carcinomes :

Les carcinomes regroupent l'ensemble des cancers se développant à partir d'un épithélium, défini par l'Académie de médecine comme un « *tissu de revêtement constitué de cellules juxtaposées, disposées en une couche (épithélium simple) ou plusieurs couches (épithélium stratifié)* » (39).

Il constitue, le type de cancer le plus fréquent chez l'adulte, en raison de la large distribution des tissus épithéliaux dans l'organisme.

Les carcinomes peuvent se développer dans de nombreux organes : peau, poumons, côlon, cavité nasale, etc.

Parmi eux, les adénocarcinomes prennent naissance à partir des épithéliums glandulaires.

- Les mélanomes :

Les mélanomes, quant à eux, se développent à partir de mélanocytes, cellules responsables de la sécrétion de mélanine. Bien qu'ils soient le plus souvent cutanés, ils peuvent se développer dans n'importe quel endroit contenant des mélanocytes. On les retrouve notamment au niveau de l'œil, ou plus rarement dans les régions anorectales ou nasales.

- Les neuroblastomes :

Les neuroblastomes sont des tumeurs malignes se développant à partir des neuroblastes, cellules immatures du système sympathique. Il s'agit de tumeurs quasi exclusivement pédiatriques, survenant majoritairement chez les enfants de moins de cinq ans.

1.2.4 Physiopathologie

1.2.4.1 Adénocarcinomes (ADK) nasosinusiens

Ces adénocarcinomes se répartissent en deux groupes distincts : les ADK de type intestinal et les ADK de type non intestinal.

1.2.4.1.1 De type intestinal

Histologiquement proches des adénocarcinomes colorectaux, ils sont qualifiés de type « intestinal ». Considérés comme agressifs, ils peuvent être dus à une exposition répétée aux poussières de bois, au travail du cuir, du textile ... Plusieurs substances peuvent en être la cause.

Ces tumeurs sont plus fréquemment observées chez l'homme (85-90 % des cas) et siègent majoritairement au niveau de l'ethmoïde (80 % des cas)

Afin de les différencier, plusieurs classifications de ces adénocarcinomes ont été établies.

Parmi elles, celle de Kleinsasser, datant de 1988, est fréquemment citée. Elle distingue quatre types principaux (Figure 13) :

- Les tubulopapillaires à cellules cylindriques, subdivisés en :
 - Formes bien différenciées (A)
 - Formes moyennement différenciées (B)
 - Formes peu différenciées (C)
- Les alvéolaires à cellules caliciformes (D)
- Les alvéolaires à cellules en « bague à chaton » (E)
- Les formes transitionnelles (F) (1,40)

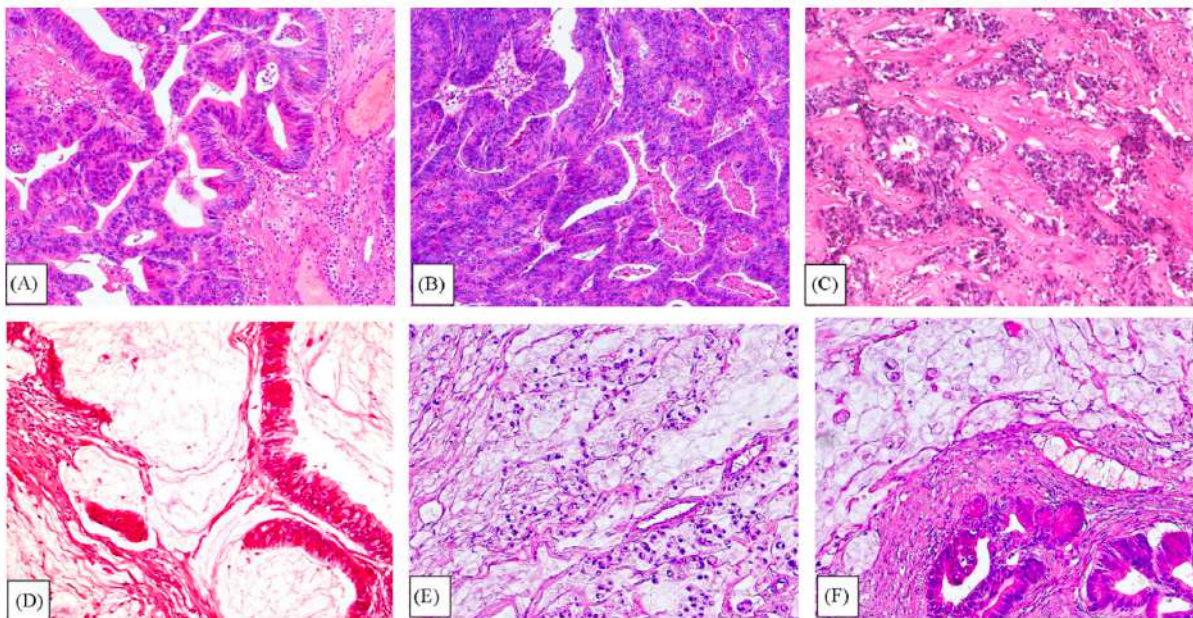


Figure 13 – Classification de Kleinsasser (40)

1.2.4.1.2 De type non intestinal

Les ADK de type non intestinal, également appelés ADK sinonasal de bas grade, sont moins fréquents et moins agressifs que les ADK de type intestinal. À ce jour, aucun facteur de risque spécifique ne leur a été attribué.

Ces tumeurs surviennent majoritairement chez l'adulte, bien que certains cas aient été rapportés chez l'enfant et la personne âgée. Leur localisation est variable et peut toucher l'ethmoïde, les cavités nasales, le septum nasal ou encore le maxillaire. (40)

1.2.4.2 Carcinomes épidermoïdes nasosinusiens

Les carcinomes épidermoïdes siègent fréquemment au niveau du sinus maxillaire, des fosses nasales et de l'ethmoïde. Ils sont plus rarement observés au niveau des sinus frontaux et sphénoïdaux. Ces tumeurs prédominent majoritairement chez l'homme, s'expliquant par l'exposition professionnelle à certaines substances et la consommation tabagique.

Sur le plan histologique, on distingue trois principaux types :

- les carcinomes épidermoïdes kératinisants
- les carcinomes épidermoïdes non kératinisants, également appelés carcinomes Schneidériens
- les carcinomes indifférenciés (1,41)

1.2.4.3 Carcinomes adénoïdes kystiques nasosinusiens

Les carcinomes adénoïdes kystiques sont des tumeurs rares parmi les cancers des fosses nasales et des sinus, représentant environ 6% des cas. Ces tumeurs sont capables de se développer dans n'importe quelle région du corps contenant des glandes sécrétoires. Elles se développent au niveau des fosses nasales et des sinus. Elles présentent un pronostic plus défavorable en raison de leur extension locale, rendant leur prise en charge chirurgicale complexe. Ces tumeurs affectent aussi bien les hommes que les femmes, et aucun facteur de risque spécifique ne leur a été attribué à ce jour. (1,41)

1.2.4.4 Mélanomes muqueux nasosinusiens

Les mélanomes, quelle que soit leur localisation, se forment à partir de mélanocytes. Dans ce cas, les mélanomes muqueux nasosinusiens se forment à partir des mélanocytes issus de la crête neurale

Ce sont des tumeurs rares, agressives et d'évolution rapide, pour lesquelles aucun facteur de risque clairement identifié ne leur a été attribué. (1,42)

1.2.4.5 Neuroblastomes olfactifs

Les neuroblastomes olfactifs sont des tumeurs malignes de la fente olfactive, pour lesquels aucun facteur de risque n'a été attribué. Celui-ci est défini comme étant une « tumeur maligne neuro-ectodermique née aux dépens de la membrane olfactive du tractus nasosinusal. » (1)

1.2.4.6 Carcinomes indifférenciés nasosinusiens (SNUC)

Les SNUC, considérés comme agressifs, sont plus fréquents chez les hommes. Ces tumeurs sont généralement de grande taille et d'évolution rapide, entraînant une atteinte oculaire et des douleurs. (1,41)

1.3 Diagnostic

La prise en charge des cancers nasosinusiens débute par l'apparition de symptômes et de signes cliniques, qui conduisent à la réalisation d'une endoscopie nasale afin de visualiser d'éventuelles lésions. En cas de suspicion d'anomalie, une imagerie est réalisée pour évaluer l'extension de la tumeur. Une biopsie est ensuite effectuée afin de confirmer le diagnostic et d'identifier le type histologique. Par la suite une stadification tumorale est réalisée et le dossier du patient est discuté lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, permettant de déterminer la stratégie thérapeutique la plus adaptée. L'ensemble de ces étapes sera détaillé par la suite et est illustré par l'algorithme ci-dessous (Figure 14).

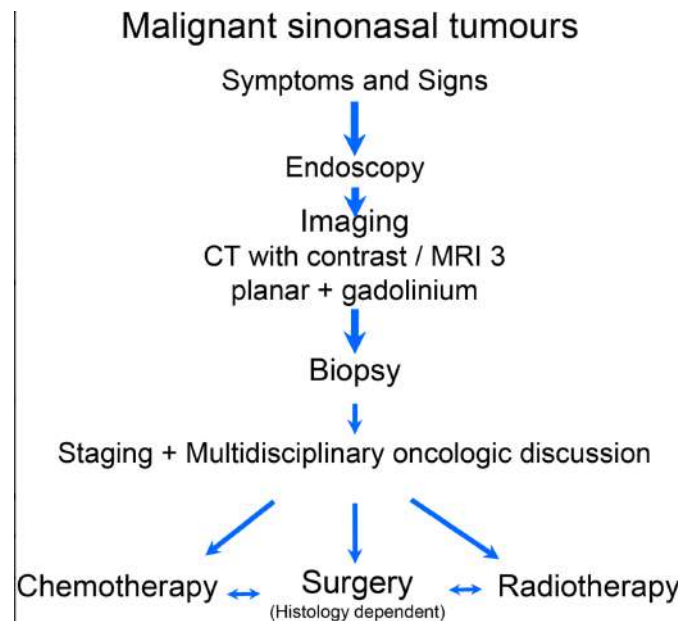


Figure 14 – Algorithme de la prise en charge des cancers nasosinusiens (43)

1.3.1 Examen clinique

L'examen clinique est une étape importante de la prise en charge du patient. Il permet principalement le recueil des informations du patient et l'examen physique, au travers de l'observation générale, de l'auscultation et de la palpation. L'ensemble de ces informations, recueillies par l'équipe soignante, permet ainsi l'orientation du diagnostic par le médecin.

À la suite de cet examen clinique, en cas de suspicion de cancer nasosinusiens, une orientation rapide vers des examens complémentaires sera réalisée.

1.3.1.1 Circonstances de découverte

Les symptômes associés aux cancers nasosinusiens ne sont pas spécifiques et peuvent donc être à l'origine d'un diagnostic tardif.

En effet, les patients décrivent le plus souvent une obstruction nasale, une rhinorrhée, une hyposmie, des épistaxis : symptômes qui peuvent, à première vue, être reliés à une rhinopharyngite ou une sinusite persistante.

Cependant, certains symptômes peuvent alerter le médecin :

- Les symptômes unilatéraux, qui ne touchent qu'un seul côté
- La notion de saignements répétés
- La persistance des symptômes
- Signes ophtalmiques (tels qu'une paralysie oculomotrice ou une exophtalmie) et/ou des signes neurologiques associés (tels qu'un syndrome frontal ou une névralgie du trijumeau) (44)(1)(45)

1.3.1.2 Entretien

L'entretien ou interrogatoire du patient permet principalement de recueillir les informations nécessaires à l'élaboration d'un diagnostic probabiliste. On interrogera notamment le patient sur :

- son état de santé général
- ses facteurs de risque : par exemple une potentielle exposition professionnelle, la consommation de tabac...
- ses antécédents médicaux
- ses antécédents médicamenteux
- ses antécédents familiaux

Devant une suspicion diagnostique, le médecin généraliste doit orienter le patient vers une consultation ORL. (46,47)

1.3.1.3 Examens réalisés

Lors de la consultation ORL, plusieurs examens peuvent être réalisés afin d'orienter le diagnostic, face aux symptômes mentionnés par le patient :

- Inspection de la tête et du cou
Cette étape permet d'évaluer l'aspect général et de détecter d'éventuelles anomalies telles qu'une paralysie, une asymétrie, une masse visible, un œdème ou un érythème.
- Examen nasal, des cavités nasales et des sinus
L'examen nasal comprend l'inspection de l'architecture ostéo-cartilagineuse, l'évaluation du flux aérien de chaque fosse nasale et la réalisation d'une rhinoscopie. Cette dernière permet de visualiser une partie des cavités nasales ainsi que le nasopharynx.
- Examen auriculaire et de l'oreille moyenne
Cet examen comprend l'observation du pavillon externe et de ses reliefs, ainsi que l'otoscopie. Cette dernière permet de visualiser le tympan à l'aide d'un spéculum d'oreille.
- Palpation des ganglions lymphatiques et des glandes salivaires
La palpation du cou est une étape importante permettant de rechercher la présence de masse suspecte. Elle se réalise à l'aide des deux mains et de façon méthodique. (48)

1.3.2 Bilan d'extension

Le bilan d'extension, réalisé par imagerie par résonnance magnétique (IRM), scanner et/ou Tomographie par émission de positons (TEP), influence la prise en charge chirurgicale et thérapeutique de la tumeur. (49)

1.3.2.1 IRM

L'IRM est une technique d'imagerie médicale permettant d'obtenir des images du corps en trois ou deux dimensions avec une résolution spatiale et de contraste. (50) Cette technique offre une bonne visualisation des tissus mous et des structures anatomiques internes.

1.3.2.1.1 Principe

L'appareil d'IRM se présente sous la forme d'un tunnel d'environ 1m60, dans lequel le patient est allongé, avec la partie du corps à examiner placée au centre de l'aimant.

Le corps humain est composé à plus de 65 % d'eau, molécules contenant des atomes d'hydrogène. Lors de l'examen, ces atomes sont soumis à un champ magnétique généré par l'aimant, entraînant ainsi un changement temporaire de leur orientation. Lorsqu'ils reprennent leur position initiale, ils émettent un signal capté par les antennes de l'IRM.

La vitesse de retour à leur position initiale diffère en fonction du tissu dans lesquels ils se trouvent, permettant ainsi de distinguer les différentes structures anatomiques, y compris d'éventuelles tumeurs. Cette information permet de reconstruire des images en deux ou trois dimensions.

L'utilisation de produits de contraste peut être envisagée, permettant ainsi d'améliorer l'image obtenue et la distinction d'éventuelles tumeurs. (50,51)

1.3.2.1.2 Déroulement de l'examen

Il s'agit d'un examen de 15 à 45 minutes, en fonction de l'étendue de la zone à explorer et de la nécessité éventuelle d'utiliser un produit de contraste. Comme indiqué précédemment, le patient est allongé tout au long de l'examen, et doit rester immobile impérativement. Les images obtenues seront examinées par le radiologue. (51) (Figure 15)



Figure 15 – Déroulement d'une IRM (51)

1.3.2.1.3 Limites

Cette technique d'imagerie présente certaines limites à connaître et à indiquer lors de la prise de rendez-vous, car elles peuvent constituer une contre-indication :

- Allergie aux produits de contraste
- Port de dispositif médicaux métalliques ou électroniques
- Grossesse ou allaitement
- Antécédents médicaux
- Claustrophobie
- Présence de tatouages (*l'encre utilisée pour les tatouages peut contenir de l'oxyde de fer, pouvant provoquer des brûlures lors de l'IRM*) (51)

1.3.2.2 Scanner

Le scanner, également appelé tomodensitométrie, est une technique d'imagerie médicale, permettant d'obtenir des images « en coupes » du corps humain. (52)

1.3.2.2.1 Principe

Le scanner se présente sous la forme d'un anneau rotatif à rayon X, sur lequel sont positionnés face à face des émetteurs et des détecteurs (Figure 16). Lors de l'examen, cet anneau tourne autour du patient, émettant des rayons X. Ceux-ci traversent le corps et sont atténués en fonction de la densité et de l'épaisseur des différentes structures anatomiques. (52,53)

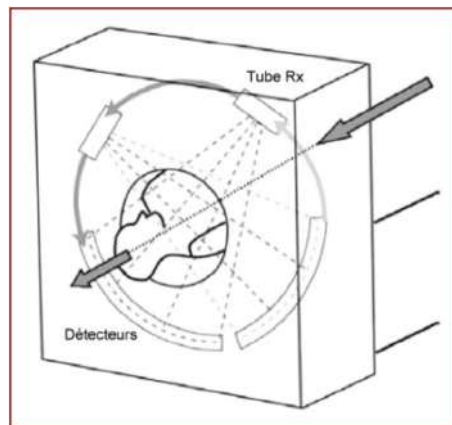


Figure 16 – Principe TDM (53)

1.3.2.2.2 Déroulement de l'examen

Le scanner est un examen rapide compris entre 10 et 20 minutes, en fonction de l'étendue de la zone à explorer et de la nécessité éventuelle d'utiliser un produit de contraste. Lors de l'examen le patient est allongé, les bras le long du corps, alors que le lit se déplace à l'intérieur de l'anneau. Les images obtenues seront examinées par le radiologue. (52)

1.3.2.2.3 Limites

Le scanner présente les mêmes limites que l'IRM précédemment citées, à l'exception du port de dispositifs médicaux métalliques et électroniques, la présence de tatouages et la claustrophobie. (52)

1.3.2.3 La Tomographie par émission de positons (TEP)

Également appelé PET-scan ou TEP-scanner, le TEP est un examen de Médecine nucléaire permettant d'obtenir des images en trois dimensions. (54)

1.3.2.3.1 Principe

Cet examen, se présente également sous la forme d'un anneau, se composant d'un appareil de TDM et d'un appareil de TEP. Il nécessite l'injection intraveineuse d'un produit radioactif, le plus souvent le ^{18}F -FDG, analogue du glucose.

Le ^{18}F -FDG est utilisé par les cellules cancéreuses, représentant pour elle un apport énergétique. À l'intérieur de la cellule, il va être phosphorylé par une hexokinase en ^{18}F FDG-6-phosphate, ne pouvant plus être éliminé, il va s'accumuler dans la cellule. L'accumulation de celui est plus importante dans les cellules cancéreuses car leur consommation de glucose y est plus importante (Figure 17).

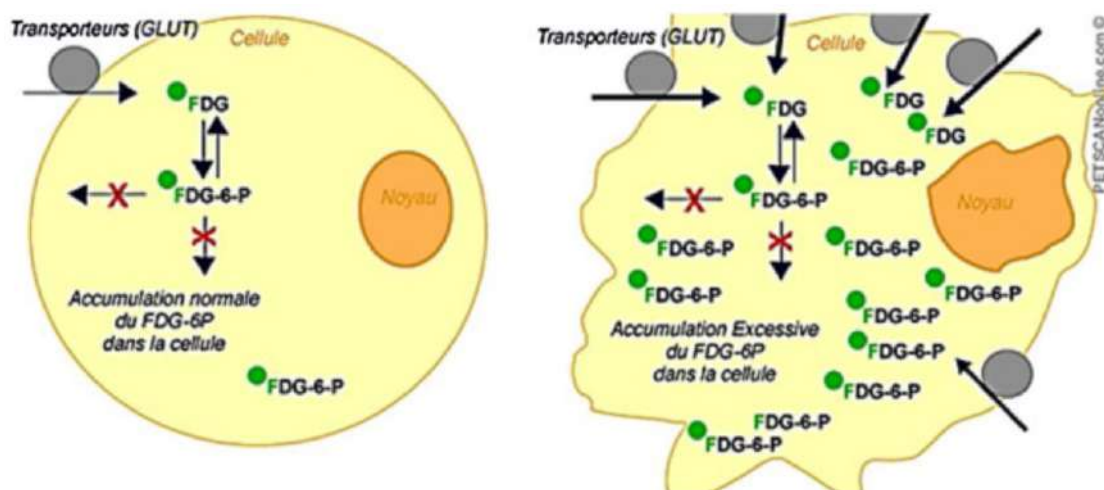


Figure 17 – Accumulation du ^{18}F -FDG dans une cellule normale à gauche et une cellule tumorale à droite (55)

Les rayonnements émis par ce produit sont captés par l'appareil TEP, permettant de localiser les cellules cancéreuses. Les images obtenues par l'appareil TEP et TDM sont superposées par l'ordinateur permettant l'obtention d'une image 3D. Les images obtenues par cet examen nucléaire sont analysées par le médecin nucléaire. (54,55)

1.3.2.3.2 Déroulement de l'examen

Avant le PET-scan, certaines précautions doivent être respectées. Le patient doit être à jeun six heures avant l'examen. Un contrôle de la glycémie capillaire doit être réalisé juste avant l'examen, si le résultat s'avère trop élevé un report de l'examen sera envisagé. Le poids du patient doit également être évalué afin de déterminer la dose de produits radioactifs à injecter.

Après l'injection, le patient est installé pendant une heure environ dans une pièce radioprotectrice, afin que le produit soit consommé par les cellules.

L'acquisition des images du PET-scan dure ensuite entre 15 et 30 minutes. (54)

1.3.2.3.3 Limites

Tout comme les autres examens, le PET-scan présente certaines limites :

- Allergie aux produits de contraste
- Grossesse et allaitement
- Antécédents médicaux (54)

Par ailleurs, il est important de souligner que certains organes captent spécifiquement le 18F-FDG, notamment le cerveau, le cœur, les reins et la vessie, entraînant une difficulté quant à la détection de cellules cancéreuses dans ces organes. À l'inverse, d'autres organes tels que le foie, la rate ou la moelle osseuse, captent de façon modérée le 18F-FDG. (55)

1.3.3 Diagnostic de certitude

Le diagnostic de certitude repose sur la réalisation d'une biopsie, à partir de laquelle seront réalisés les examens anatomopathologiques.

1.3.3.1 La biopsie

La biopsie est un acte chirurgical, consistant à prélever un échantillon de tissu de la lésion suspecte, sous anesthésie locale. Cependant, elle peut être réalisée sous anesthésie générale, dans certains cas où la tumeur est difficilement atteignable. (41,56)

1.3.3.2 Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique, également nommé « examen anapath », consiste à analyser au microscope les cellules ou tissus prélevés. Il permet de poser le diagnostic définitif de cancer. (57)

En pratique, on recommande que les biopsies soient lues par deux anatomopathologistes indépendants et qualifiés, pour limiter le risque d'erreur diagnostique. (41)

1.3.4 Classification TNM

Pour les tumeurs, dites « solides », comme les cancers nasosinusiens, une classification internationale, appelée TNM, est utilisée pour évaluer l'extension de la tumeur. Cette classification repose sur trois critères principaux :

- T (Tumeur) : Taille de la tumeur.
- N (Node : Ganglion lymphatique) : Atteinte des ganglions lymphatiques par les cellules cancéreuses.
- M (Métastase) : Présence de métastase.

À partir de cette classification, cinq stades, numérotés de 0 à 4, ont été établis, correspondant à des niveaux de gravité croissants :

- Stade 0 : Tumeur localisée, sans extension.
- Stade 1 : Tumeur unique, de petite taille.
- Stade 2 : Tumeur d'un volume plus important.
- Stade 3 : Extension aux ganglions lymphatiques ou tissus voisins.
- Stade 4 : Présence de métastases à distance. (38)

Ci-dessous est détaillée la classification TNM des cavités nasosinusiennes, réalisée par l'Union International contre le cancer en 2017. (Figure 18)

Sous localisations anatomiques

Fosse nasale et sinus paranasaux (CIM-O-3 C30.0, C31.0-1)

1. Fosse nasale (C30.0)
 - a. Septum
 - b. Plancher
 - c. Mur latéral
 - d. Vestibule
2. Sinus maxillaire (C31.0)
3. Sinus ethmoïdal (C31.1)
 - a. Gauche
 - b. Droit

T : Tumeur primitive

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ

Sinus maxillaire

T1	Tumeur limitée à la muqueuse du sinus maxillaire sans atteinte osseuse
T2	Tumeur avec ostéolyse de l'infrastructure, y compris du palais dur et/ou de la région du méat médian excepté la paroi osseuse postérieure du sinus maxillaire et les apophyses ptérygoïdes
T3	Tumeur envahissant l'une des structures suivantes : paroi osseuse postérieure du sinus maxillaire, tissu sous-cutané, plancher ou paroi interne de l'orbite, fosse ptérygoïde, ou sinus ethmoïdal
T4a	Tumeur envahissant l'une des structures suivantes : cavité orbitaire antérieure, peau de la joue, apophyses ptérygoïdes, fosse infratemporale, lame criblée, sinus sphénoïdal ou frontal
T4b	Tumeur envahissant l'une des structures suivantes : toit de l'orbite, dure-mère, cerveau, fosse crânienne moyenne, nerfs crâniens autres que la division maxillaire du nerf trijumeau (V2), nasopharynx, ou clivus

Fosse nasale et sinus ethmoïdal

T1	Tumeur limitée à une sous-localisation de la fosse nasale ou du sinus éthmoïdal avec ou sans atteinte osseuse
T2	Tumeur s'étendant à deux sous-localisations dans une seule localisation ou envahissant une localisation voisine à l'intérieur du complexe naso-éthmoïdal avec ou sans atteinte osseuse
T3	Tumeur envahissant la paroi interne ou le plancher de l'orbite, le sinus maxillaire, le palais ou la lame criblée
T4a	Tumeur s'étendant à l'une des structures suivantes : orbite antérieure, peau du nez ou de la joue, extension minime à la fosse crânienne antérieure, apophyses ptérygoïdes, sinus sphénoïdal ou frontal

Fosse nasale et sinus ethmoïdal (suite)

T4b	Tumeur envahissant l'une des structures suivantes : toit de l'orbite, dure-mère, cerveau, fosse crânienne moyenne, nerfs crâniens autres que V2, nasopharynx ou clivus
------------	--

N : Adénopathies régionales

N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension sans extension extraganglionnaire
N2	Métastases telles que :
N2a	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral > 3 cm mais ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extraganglionnaire
N2b	Métastases ganglionnaires multiples homolatérales, toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire
N2c	Métastases ganglionnaires bilatérales ou controlatérales, toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire
N3a	Métastase dans un ganglion lymphatique > 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire
N3b	Métastase(s) ganglionnaire(s) unique ou multiples avec signe clinique d'extension extraganglionnaire*
Notes	<i>*La présence d'une invasion cutanée ou des tissus mous avec fixation profonde/fixation au muscle sous-jacent ou aux structures adjacentes ou la présence de signes cliniques d'envahissement nerveux est classé comme une extension extraganglionnaire. Les ganglions médians sont considérés comme homolatéraux. Le signe clinique d'extension extraganglionnaire inclut l'évaluation par la radiologie.</i>

M : Métastases à distance

M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Figure 18 – Classification TNM des cavités naso-sinusiennes selon UICC (2017) (58)

1.4 Stratégie thérapeutique

1.4.1 Bilan général clinique et biologique

Ce bilan permet d'évaluer l'état général du patient, nécessaire à l'orientation de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), quant au choix d'un éventuel traitement.

Plusieurs examens sont alors envisagés, notamment :

- un bilan biologique permettant de mettre en évidence le fonctionnement hépatique et rénal, l'état nutritionnel ainsi que la numération sanguine.
- un bilan cardiovasculaire
- un bilan odontologique
- une évaluation nutritionnelle : Indice de masse corporelle (IMC). (47)

1.4.2 Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

La RCP se définit comme « un temps formalisé d'échanges pluridisciplinaires associant des professionnels dont les compétences sont indispensables pour rendre un avis éclairé sur tout projet de proposition thérapeutique ainsi que sur l'arrêt ou l'absence de thérapeutiques spécifiques du cancer. La RCP propose au médecin référent la meilleure stratégie thérapeutique, à l'état de l'art, pour le patient. ». (59)

Elle réunit plusieurs spécialistes autour d'un dossier, en vue d'élaborer une proposition thérapeutique concertée, qui sera ensuite discutée avec le patient dans le cadre de sa prise en charge. (60)

Cette réunion a pour but de prendre des décisions quant à la confirmation de la classification TNM, le choix de la voie chirurgicale, la nécessité ou non de radiothérapie et/ou de chimiothérapie. (59)

1.4.3 Traitements

1.4.3.1 Chirurgie

1.4.3.1.1 Principes généraux

Les résultats des examens d'imagerie, tels que le scanner, l'IRM et le PET-scan, permettent de déterminer la localisation tumorale ainsi que son extension. Ces informations sont essentielles pour évaluer l'indication d'une intervention chirurgicale et de déterminer la voie d'abord.

Comme indiqué dans les recommandations des bonnes pratiques du REFCOR : « La priorité est d'effectuer une exérèse tumorale complète avec des marges de sécurité carcinologique. » (1)

Le choix de la technique chirurgicale, comme évoquée précédemment, fait l'objet d'une RCP, puis est expliquée au patient dans le cadre d'une consultation médicale. Il est important de rappeler que certaines tumeurs sont inopérables ou non résécables, rendant la chirurgie impossible.

Pour cette intervention, l'hospitalisation du patient dure en moyenne une semaine.

1.4.3.1.2 Techniques chirurgicales

Dans ce paragraphe, nous exposerons une présentation non exhaustive des principales techniques chirurgicales qui peuvent être envisagées.

1.4.3.1.2.1 Voies externes transfaciales

Parmi ces voies externes transfaciales, nous exposerons la voie paralateronasale de Moure et Sebileau, dont l'incision est représentée ci-dessous (Figure 19).



Figure 19 - Incision paralatéronasale de Moure et Sebileau

Cette incision peut être réalisée selon plusieurs variantes :

- Incision de Labayle : Elle consiste à prolonger l'incision vers le haut.
- Incision de Weber-Ferguson : Elle se caractérise par une extension de l'incision vers le bas et latéralement par une incision sous-orbitaire.

Cette voie d'abord est principalement indiquée dans le traitement de tumeurs des sinus maxillaires et de l'ethmoïde. (1,61)

1.4.3.1.2.2 Voie ORL et neurochirurgicale

Cette technique chirurgicale est principalement indiquée dans le cas de tumeurs avancées, de stade T4a et T4b, présentant un envahissement tumoral important. Elle nécessite une prise en charge multidisciplinaire, faisant intervenir un neurochirurgien et un oto-rhino-laryngologiste. (1)

1.4.3.1.2.3 Voie endoscopique endonasale

La voie endoscopique endonasale, présente plusieurs avantages :

- Elle permet d'éviter la voie externe, réduisant ainsi les cicatrices cutanées.
- Elle offre un accès aux mêmes zones anatomiques que la voie externe
- L'assistance par un ordinateur est possible. (1)

1.4.3.1.2.4 Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire est une intervention chirurgicale consistant à l'ablation des ganglions lymphatiques potentiellement envahis par des cellules tumorales. (62)

L'analyse des ganglions est un facteur important dans la prise en charge du patient, permettant de déterminer l'étendue du cancer et le pronostic de la maladie.

L'atteinte ganglionnaire est peu fréquente dans les cancers nasosinusiens, ce qui rend le curage ganglionnaire non systématique. (63)

1.4.3.1.3 Complications

À la suite de ces interventions chirurgicales, des complications, bien que rares, peuvent survenir. On citera notamment :

- Les complications infectieuses
- Les complications hémorragiques
- La fuite de liquide céphalo-spinal
- Les complications neurologiques
- Les complications ophtalmiques.

1.4.3.2 Radiothérapie

La radiothérapie est une technique applicable aussi bien aux tumeurs inopérables ou non résécables, qu'en traitement post-opératoire. Nous aborderons uniquement son rôle à la suite de l'intervention chirurgicale.

1.4.3.2.1 Principes généraux

Avant l'initiation de la radiothérapie, une consultation avec l'oncologue radiothérapeute est réalisée, afin de déterminer les objectifs du traitement, la technique à utiliser et les effets indésirables probables.

Il est indispensable de réaliser une IRM du massif facial, ainsi qu'une tomodensitométrie cervicothoracique, avec ou sans injection de produits de contraste. Ces examens permettent de déterminer la dosimétrie et de définir avec précision le volume cible à irradier.

La dosimétrie permet de déterminer la dose et la répartition des rayonnements au niveau de la zone tumorale, en veillant à la préservation des tissus sains environnants.

Le délai optimal entre l'intervention chirurgicale et la radiothérapie est estimé à environ 6 semaines. En deçà, la cicatrisation demeure incomplète, tandis qu'au-delà, le risque de rechute tumorale augmente. (1,64,65)

1.4.3.2.2 Déroulement d'une séance

Le patient est installé seul dans la pièce de radiothérapie spécialement protégée. Un masque thermoformé est appliqué sur son visage, afin d'assurer son immobilisation et une reproductibilité précise du positionnement à chaque séance. L'émission des rayons est dirigée vers la zone à traiter et définie par la dosimétrie.

La durée totale d'une séance est d'environ une quinzaine de minutes, bien que le temps d'irradiation ne représente lui que quelques minutes. (65)

1.4.3.2.3 Technique

Pour le traitement de cancers nasosinusiens, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité constitue la technique de référence.

Cette radiothérapie permet d'ajuster précisément les rayons à la zone tumorale à traiter, en s'appuyant sur les images obtenues grâce au scanner. Elle permet ainsi d'augmenter la dose administrée sur la tumeur tout en préservant au maximum les organes et tissus sains aux alentours. (1,65,66)

1.4.3.2.4 Effets indésirables

La radiothérapie, utilisée dans le traitement des cancers nasosinusiens, entraîne un certain nombre d'effets indésirables, qu'il est essentiel d'expliquer au patient lors de la consultation avec l'oncologue radiothérapeute.

Parmi ces effets indésirables, on peut citer :

- **Asthénie** : Une sensation de fatigue physique et/ou morale est fréquemment observée.
- **Dysgueusie** : L'irradiation de la cavité buccale peut provoquer des troubles du goût.
- **Dysosmie** : L'odorat peut également être touché par l'irradiation.
- **Hypoacousie** : Une diminution de l'audition peut survenir.
- **Mucite** : Inflammation des muqueuses, à l'origine d'un syndrome algique.
- **Hyposalivation et xérostomie** : L'irradiation peut provoquer une diminution de la production de salive, pouvant entraîner des complications dentaires.
- **Radiodermite** : Cet effet indésirable, présent chez environ 95% des patients irradiés, peut survenir quelle que soit la dose administrée.
- **Œdème** : L'irradiation peut entraîner un ralentissement ou une obstruction du drainage lymphatique, entraînant l'apparition d'un lymphoedème cervical, dans les semaines ou les mois suivants le traitement. (1,65)

1.4.3.3 Médicaments anticancéreux

1.4.3.3.1 Principes généraux

La chimiothérapie peut être administrée selon deux modalités principales :

- En induction, c'est-à-dire qu'elle est administrée avant tout autre traitement local (chirurgie ou radiothérapie)
- En concomitance, c'est-à-dire qu'elle est administrée simultanément à la radiothérapie, dans le but d'en renforcer l'efficacité.

La chimiothérapie est indiquée dans deux contextes principaux :

- En présence de tumeurs volumineuses mais résécables chez des patients opérables
- Ou en présence de tumeurs non résécables de progression rapide.

Les principaux schémas thérapeutiques utilisés sont :

- **Docétaxel-Cisplatine-5FU** : protocole privilégié pour les carcinomes épidermoïdes, et dans certains cas de carcinomes indifférenciés de type SNUC.
- **Cisplatine-Etoposide** : protocole privilégié pour les carcinomes neuroendocrines peu différenciés ainsi que pour les neuroblastomes.

1.4.3.3.2 Types de traitements

1.4.3.3.2.1 Docétaxel-Cisplatine-Fluorouracile (5-FU)

L'association de trois agents cytotoxiques, Docétaxel-Cisplatine-5FU, est utilisée dans le traitement de cancers ORL localement avancés chez des patients ayant un bon état général.

Le docétaxel est un agent antinéoplasique appartenant à la classe des taxanes (Figure 20). Il agit en stabilisant les microtubules et en inhibant leur dépolymérisation, bloquant ainsi la mitose et entraînant l'apoptose des cellules tumorales

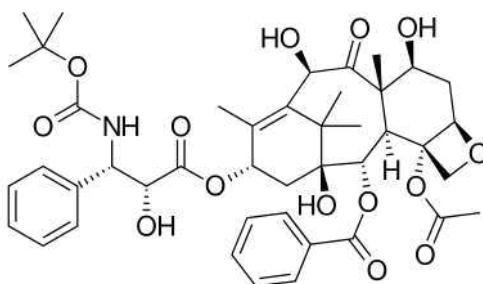


Figure 20 – Docétaxel

Ce traitement expose à de nombreux effets indésirables, principalement hématologiques (neutropénie, anémie), mais également neurologiques, cardiovasculaires, ainsi qu'à une alopecie souvent réversible (67)

Le cisplatine est un agent antinéoplasique dérivé du platine appartenant à la famille des alkylants (Figure 21). Elle agit en se liant à l'ADN, formant des liaisons intra- et inter-brin, provoquant la formation de coudes. Cette altération de la structure de l'ADN, perturbe l'action des protéines HMG, impliquées dans la réparation et la réplication de l'ADN. Ce qui engendre le blocage de la réplication, et l'induction de l'apoptose.

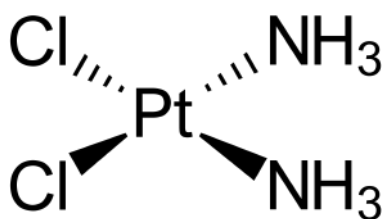


Figure 21 – Cisplatine

Ce traitement expose également à de nombreux effets indésirables, principalement hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie et anémie), gastro-intestinaux (anorexie, nausées/vomissements), auditifs (ototoxicité) ou rénaux (insuffisance rénale, néphrotoxicité). (68)

Le Fluorouracile (5-FU) est antinéoplasique cytostatique de la classe des antipyrimidines (Figure 22). Il agit par l'intermédiaire de deux mécanismes d'action différents :

- Il inhibe la thymidylate synthase, empêchant la formation de thymine (base nécessaire à la formation de l'ADN), inhibant la réplication de l'ADN.
- Il incorpore ses métabolites dans l'ADN et l'ARN, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose.

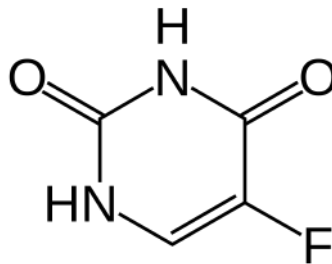


Figure 22 – Fluorouracile

Le traitement présente de nombreux effets indésirables, principalement liés à son action sur les cellules à division rapide au niveau du tractus gastro-intestinal et système hématopoïétique. (69)

Il est important de souligner que le 5-FU peut entraîner chez certains patients une toxicité sévère liée à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme impliquée dans l'élimination des fluoropyrimidines. En décembre 2018, l'Institut National du Cancer (INCa) et la Haute Autorité de Santé (HAS) ont émis des recommandations quant à l'utilisation du 5-FU. Ainsi, il convient de réaliser systématiquement un dépistage d'un éventuel déficit en DPD chez tous les patients devant bénéficier d'une chimiothérapie à base de 5-FU. (70,71)

Cette chimiothérapie est habituellement administrée selon un protocole en cycle de vingt et un jours, dont les modalités et la durée peuvent être adaptées en fonction des caractéristiques cliniques du patient. Le traitement est administré par perfusion sur une chambre implantable (PAC), durant cinq jours toutes les trois semaines. Un bilan sanguin est à réaliser avant chaque cycle afin de vérifier la tolérance et de décider de la poursuite ou non du traitement. (Figure 23) (72)

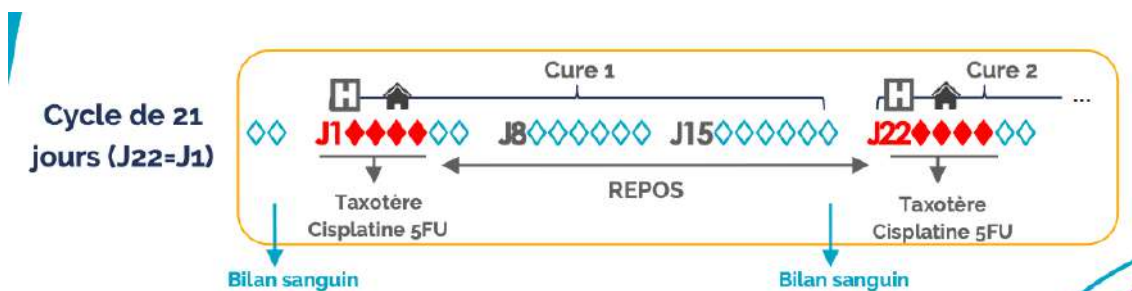


Figure 23 - Schéma d'administration du Docétaxel-Cisplatine-5-FU (72)

1.4.3.3.2.2 Cisplatine-Etoposide

L'association de ces deux agents cytotoxiques est largement utilisée en oncologie, principalement dans le traitement des cancers du poumon à petites cellules, mais également dans d'autres types de cancers, tels que les tumeurs germinales testiculaires.

Le cisplatine est un agent antinéoplasique dont le mécanisme d'action et les effets indésirables potentiels ont été définis ci-dessus.

L'étoposide est un agent antinéoplasique, dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine, qui agit en inhibant la topoisomérase II, enzyme impliquée dans la coupure et la réparation des brins d'ADN (Figure 24). Cette inhibition bloque la réplication de l'ADN et empêche le passage du cycle cellulaire en phase mitotique, entraînant la mort des cellules tumorales. (73)

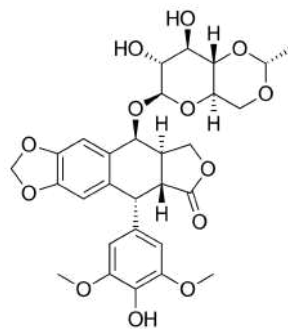


Figure 24 - Étoposide

Ce médicament expose à un certain nombre d'effets indésirables, d'ordre hématologiques, tels qu'une neutropénie et une thrombopénie, mais il peut également entraîner une alopécie, des nausées et des vomissements.

Cette chimiothérapie est habituellement administrée selon un protocole en cycle de vingt et un jours, dont les modalités et la durée peuvent être adaptées en fonction des caractéristiques cliniques du patient. Le traitement est généralement administré par perfusion sur une chambre implantable (PAC), durant trois jours toutes les trois semaines. Un bilan sanguin est à réaliser avant chaque cycle afin de vérifier la tolérance et de décider de la poursuite ou non du traitement. (Figure 25) (74)

Cycle de 21 jours (J22=J1)

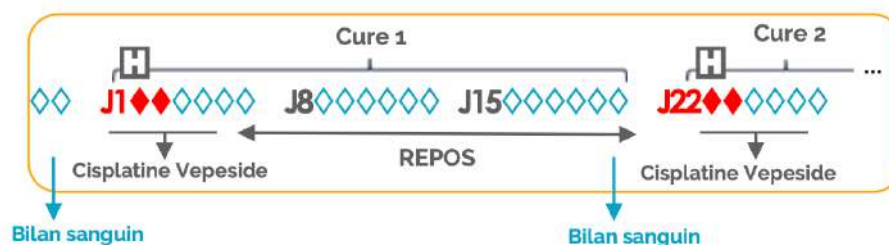


Figure 25 - Schéma d'administration Etoposide-Cisplatine (74)

1.4.4 Arbres décisionnels

L'arbre décisionnel présenté ci-dessous (Figure 26) expose les différentes options thérapeutiques envisageables en fonction de plusieurs paramètres cliniques. Il commence par la prise en compte de la taille de la tumeur (T) et du statut ganglionnaire (N), puis oriente rapidement vers une étape clé du protocole : l'évaluation de la résécabilité de la tumeur.

Cette évaluation conditionne la décision de la réalisation d'une chirurgie tumorale par voie endoscopique pour les tumeurs T1-T2 et dans certains cas pour les tumeurs plus avancées T3-T4, avec un curage cervical s'il y a une atteinte ganglionnaire.

Lorsque la tumeur n'est pas résécable, le schéma propose une chimiothérapie, notamment pour les carcinomes épidermoïdes ou les adénocarcinomes, afin de réduire le volume tumoral. Par la suite, une nouvelle évaluation sera effectuée, afin de déterminer si la chirurgie est envisageable ou si poursuivre une prise en charge non chirurgicale est préférable.

À chaque étape, l'arbre décisionnel guide le praticien vers la stratégie la plus adaptée : la chirurgie, la radiothérapie ou chimiothérapie, en fonction du type histologique et de la présence éventuelle de facteurs de gravité.

Quel que soit le parcours thérapeutique du patient, une surveillance sera effectuée, afin de détecter une éventuelle récurrence.

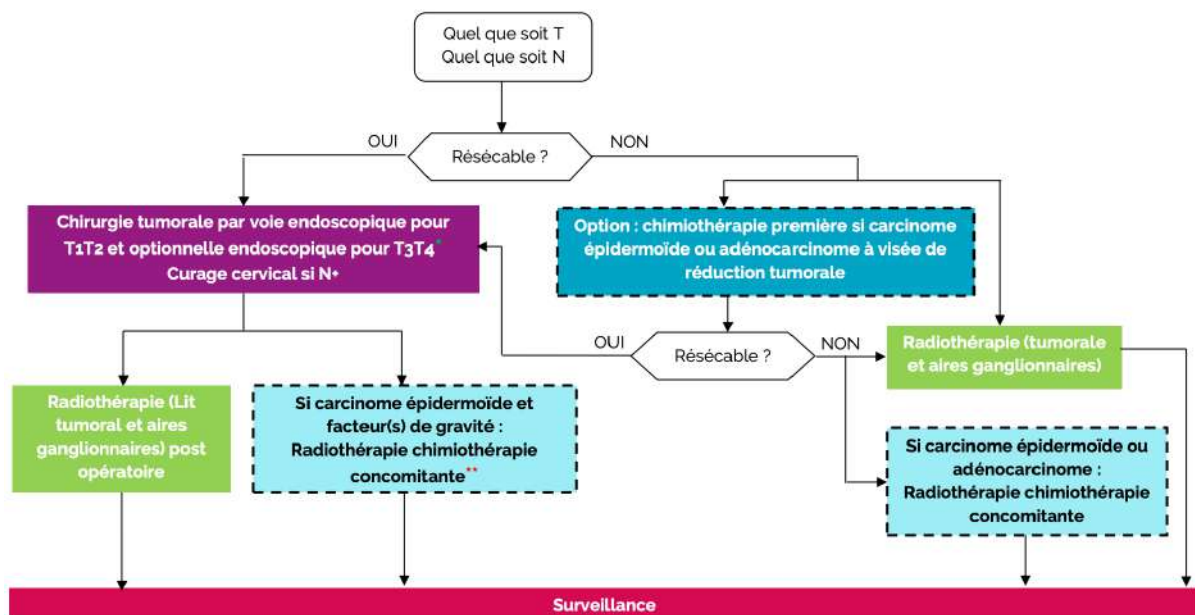


Figure 26 - Arbre décisionnel des traitements des cancers nasosinusiens (58)

1.5 Suivi

Le suivi des patients atteints de cancers nasosinusiens doit être régulier. Il est généralement réalisé tous les 2 à 3 mois pendant les deux premières années, puis tous les 4 à 6 mois jusqu'à 5 ans, avant d'évoluer vers un suivi annuel, parfois à vie.

Ce suivi est individualisé, en fonction du patient, du type histologique, du stade tumoral et des modalités thérapeutiques. Il a pour objectifs principaux, la détection précoce de récurrences, la surveillance de complications et de séquelles liées aux traitements, ainsi que le maintien et l'amélioration de la qualité de vie du patient.

2 Chapitre 2 : Cancers des cavités nasosinusiennes en tant que maladies professionnelles – Implication du pharmacien dans la prévention

2.1 Cancers des cavités nasosinusiennes reconnus comme maladies professionnelles

Nous aborderons, dans cette partie, la notion de maladie professionnelle et préciserons en quoi elle consiste. Nous évoquerons ensuite, d'un point de vue réglementaire et biologique, les différentes substances pouvant être incriminées dans la survenue de cancers nasosinusiens.

2.1.1 Maladie professionnelle

2.1.1.1 Définition

Selon, l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS), la maladie professionnelle se définit comme « la conséquence directe de l'exposition habituelle d'un travailleur à un risque physique, chimique, biologique, ou résulte des conditions dans lesquelles il exerce son activité professionnelle. ». (75)

Ces maladies résultent d'une exposition prolongée, ou plus ou moins durable, à un ou plusieurs facteurs de risques liés à une activité professionnelle. Toutefois, il est souvent difficile d'en déterminer le début, les premiers symptômes se manifestant généralement de manière tardive. (75)

2.1.1.2 Histoire

La notion de maladie professionnelle existe depuis longtemps, bien qu'elle n'était pas encore nommée ainsi. Dès 1700, le médecin italien Bernardino Ramazzini publie *De Morbis Artificum Diatriba* (« Les maladies des artisans »), décrivant ainsi les affections liées à la pratique d'une cinquantaine de métiers différents.

En France, la loi du 25 octobre 1919 marque une étape majeure, instaurant l'indemnisation et la reconnaissance de maladies professionnelles liées au plomb, au mercure et leurs composés.

Plus tard, la création de la Sécurité Sociale en 1945 élargit cette reconnaissance à de nombreuses autres pathologies d'origine professionnelle. Ces affections sont regroupées dans l'article R. 461-3 du Code de la Sécurité Sociale (CSS). Elles sont classées dans des tableaux, précisant pour chacune la désignation de la maladie, le délai de prise en charge et les travaux susceptibles de les provoquer. (75,76)

Pour illustrer ces propos, nous pouvons citer, ci-dessous, le tableau n°10 ter de l'article R.461-3 du CSS, modifié par le décret n°2003-110 du 11 février 2003, relatif aux affections cancéreuses causées par l'acide chromique et les chromates et bichromates alcalins ou alcalinoterreux, ainsi que par le chromate de zinc. (Tableau 8)

DÉSIGNATION DE LA MALADIE	DÉLAI DE prise en charge	LISTE LIMITATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES d'engendrer cette maladie
- A -	- A -	- A -
Cancer broncho-pulmonaire primitif.	30 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	Fabrication, manipulation et conditionnement de l'acide chromique, de chromates et bichromates alcalins ; fabrication du chromate de zinc ; travaux de mise au bain dans les unités de chromage électrolytique dur.
- B -	- B -	- B -
Cancer des cavités nasales.	30 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Fabrication, manipulation et conditionnement de l'acide chromique, des chromates et bichromates alcalins ; fabrication du chromate de zinc.

Tableau 8 - Affections cancéreuses causées par l'acide chromique et les chromates et les bichromates alcalins ou alcalinoterreux ainsi que le chromate de zinc (76)

2.1.1.3 Critères de reconnaissance

Un cancer peut être reconnu comme maladie professionnelle et, à ce titre, ouvrir droit à une indemnisation, lorsque les conditions sont réunies.

Pour cela, la pathologie doit résulter d'une exposition directe, sur le lieu de travail, à un agent physique, chimique ou biologique, ou résulter des conditions dans lesquelles l'activité professionnelle a été exercée.

Par ailleurs, cela nécessite que le cancer en question soit inscrit dans l'un des tableaux des maladies professionnelles du CSS, qui encadrent cette reconnaissance.

Les tableaux sont établis en fonction des agents ou substances susceptibles d'être responsables de pathologies. Ils précisent plusieurs éléments essentiels, comme indiqués précédemment :

- La désignation de la maladie et/ou les manifestations cliniques caractéristiques.
- Le délai de prise en charge, correspondant au temps maximal entre la fin de l'exposition au risque et les premières constatations médicales de la maladie.
- Les travaux pouvant être à l'origine de la maladie.

Cependant, lorsque que le cancer développé ne satisfait pas l'ensemble des critères cités dans le tableau en vigueur, une procédure dérogatoire peut être envisagée. Dans ce cas, un dossier est présenté au Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP), qui évalue le lien direct entre la maladie et l'activité professionnelle exercée. (77,78)

2.1.1.4 Déclaration générale

Concernant les procédures de reconnaissances, il est à souligner qu'elles sont uniformes, quel que soit le cancer concerné. Elles se déclinent en plusieurs étapes successives et indispensables, conduisant à une décision finale, positive ou négative, selon les éléments d'évaluation recueillis. (Figure 27)

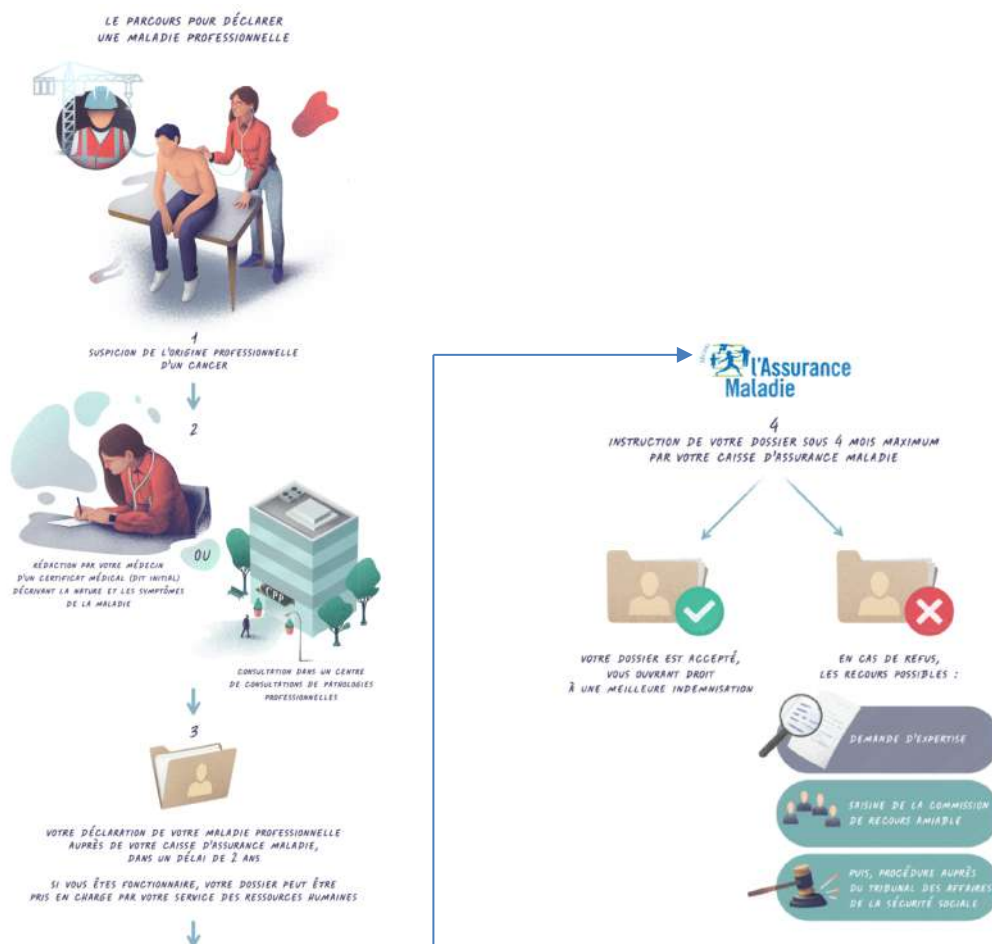


Figure 27 - Procédure de déclaration des maladies professionnelles (78)

Lorsque le médecin constate chez un patient des symptômes pouvant être attribués à un cancer d'origine professionnelle, il doit établir un certificat médical décrivant les manifestations cliniques observées.

Le patient doit ensuite remplir lui-même le formulaire S6100b (Annexe II), disponible sur le site de l'Assurance Maladie. Ce formulaire, accompagné du certificat médical et d'une attestation de salaire remise par l'employeur, doivent être envoyés à l'Assurance Maladie. Un délai de deux ans est accordé entre la réalisation du certificat médical et l'envoi du dossier.

À compter de la réception du dossier complet, l'Assurance maladie dispose d'un délai de 120 jours maximum pour rendre une décision.

Cette procédure de reconnaissance a pour objectif de permettre une prise en charge à 100 % des soins nécessaires, le versement d'indemnités journalières pour les jours d'arrêt de travail ainsi que l'attribution éventuelle d'une rente. (78,79)

2.1.1.5 Données chiffrées

Selon Santé publique France, la proportion de cancers d'origine professionnelle est estimée entre 4 et 8,5 % de l'ensemble des cancers diagnostiqués chaque année en France, soit entre 15 000 à 33 000 nouveaux cas. (80)

On observe par ailleurs une différence notable entre les sexes, avec 4% des cas chez les hommes contre 0,5% chez les femmes.

En outre, les cancers reconnus comme maladie professionnelle ne représentent qu'environ 15% de l'ensemble des cancers d'origine professionnelle, traduisant une sous reconnaissance de ces cancers.

Néanmoins, depuis une vingtaine d'années, le nombre de reconnaissance de cancers professionnels a triplé, avec plus de 1 800 cas reconnus chaque année. (80,81)

2.1.2 Substances incriminées

Dans cette thèse, nous avons choisi de ne retenir que quatre substances reconnues comme pouvant contribuer au développement de cancers nasosinusiens : la poussière de bois, la poussière de cuir, le nickel et le chrome.

2.1.2.1 Poussières de bois

2.1.2.1.1 Effets sur la santé

L'exposition aux poussières de bois se fait principalement par voie respiratoire, et plus rarement par contact cutané.

Une fois inhalées, les particules se déposent dans les voies aériennes supérieures, notamment dans les fosses nasales et les sinus. Un dépôt prolongé et répété représente le point de départ de plusieurs mécanismes pathologiques – irritation chronique, inflammation persistante, microtraumatisme, stress oxydatif – qui au fil des années, peuvent conduire au développement de cancers nasosinusiens.

Comme indiqué précédemment, la taille des particules joue un rôle déterminant dans leur localisation de dépôt dans l'arbre respiratoire.

- les grosses particules ($> 10\mu\text{m}$) se déposent presque totalement au niveau du nez.
- les particules plus fines, quant à elles, peuvent atteindre différente localisation de l'arbre respiratoire en fonction de leur taille, du débit respiratoire et du mode de respiration.

Ainsi, la combinaison du dépôt local, de la pénétration variable selon la granulométrie et l'exposition chronique contribue à ce processus cancérigène observé chez les travailleurs du bois. (4)

2.1.2.1.2 Réglementation

2.1.2.1.2.1 Code du travail

Conformément aux articles R. 4412-59 à R. 4412-93 du Code du travail, relatifs aux dispositions spécifiques applicables aux agents chimiques dangereux cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, les travailleurs exposés à la poussière de bois, dès lors que leurs activités figurent parmi les procédés classés cancérogènes, doivent bénéficier de mesures de prévention renforcées ainsi que d'un suivi renforcé de leur état de santé. (82)

2.1.2.1.2.2 Valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP)

Conformément à l'article R. 4412-149 du Code du travail, la valeur limite d'exposition professionnelle des poussières de bois est fixée à 1mg/m³ sur 8 heures. Cette limite s'applique aux poussières de bois inhalables et vise à réduire le risque de développer des pathologies respiratoires graves. (82)

Le respect de cette VLEP est obligatoire pour l'employeur. À ce titre, des contrôles réglementaires sont réalisés une fois par an par un organisme accrédité, afin de vérifier que les niveaux d'exposition demeurent en dessous de la valeur limite. (4)

2.1.2.2 *Poussières de cuir*

2.1.2.2.1 Effets sur la santé

L'exposition aux poussières de cuir peut survenir tant par voie respiratoire que par voie cutanée. Néanmoins, nous nous concentrerons exclusivement sur l'exposition respiratoire. De la même manière que les poussières de bois, le dépôt répétitif et prolongé des particules de cuir au niveau des voies aériennes supérieures induit des mécanismes pathologiques, susceptibles de favoriser l'apparition de cancers nasosinusiens. (8)

2.1.2.2.2 Réglementation - Valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP)

Il n'existe pas de valeur limite d'exposition professionnelle spécifique à la poussière de cuir. Toutefois, conformément à l'article R. 4222-10 du Code du travail relatif aux locaux à pollution spécifique, les concentrations admissibles pour les poussières générales sont fixées depuis le 1^{er} janvier 2023 à 4 mg/m³ pour les poussières inhalables et à 0,9 mg/m³ pour les poussières alvéolaires, sur une moyenne de 8 heures. Ces valeurs servent de référence pour évaluer et limiter l'exposition en l'absence de limite propre au cuir. (83)

2.1.2.3 Nickel

2.1.2.3.1 Effets sur la santé

L'absorption du nickel demeure globalement faible, quelle que soit la voie d'exposition (ingestion, inhalation ou cutanée). Son absorption dépend essentiellement de sa forme chimique, de l'aliment dans lequel il est présent, ainsi que de facteurs individuels tel que l'état du tractus gastro-intestinal (l'absorption est diminuée en cas de présence d'aliments dans l'estomac) ou la présence d'ions métalliques (l'absorption est augmentée en cas de déficit en fer).

Le nickel se présente essentiellement sous deux formes : les composés solubles et les composés insolubles. Les premiers libèrent des ions Ni^{2+} capables de se diffuser dans le compartiment intracellulaire et d'atteindre le noyau. Les composés insolubles, quant à eux, sont phagocytés et transportés dans des vacuoles jusqu'au noyau cellulaire.

Bien que les mécanismes moléculaires de la cancérogénicité du nickel ne soient pas encore complètement élucidés, un ensemble d'études expérimentales et épidémiologiques a permis d'identifier plusieurs actions du nickel et de ses composés potentiellement impliqués dans ce potentiel cancérogène. Parmi celles-ci, figure notamment la capacité du nickel à se lier à l'ADN et aux protéines nucléaires, favorisant ainsi des altérations structurales et fonctionnelles de la chromatine.

Le nickel et ses composés induisent également une accumulation des espèces réactives de l'oxygène, en stimulant leur production et en inhibant les systèmes antioxydants. L'augmentation du stress oxydatif entraîne ainsi des dommages de l'ADN.

Par ailleurs, le nickel agit également sur les systèmes de réparation des dommages de l'ADN, compromettant ainsi l'élimination de l'ADN endommagé et entraînant son accumulation. (84,85)

2.1.2.3.2 Réglementation - Valeur limite d'exposition professionnelle

Conformément à l'article R. 4412-149 du Code du travail, la valeur limite d'exposition professionnelle des composés de nickel (fraction inhalable) est fixée à 0,1 mg/m³ sur 8 heures (À partir de janvier 2025). (82)

2.1.2.4 Chrome

2.1.2.4.1 Effets sur la santé

Le chrome hexavalent (Cr VI) est plus facilement absorbé par l'organisme que le chrome trivalent (Cr III), en raison de sa capacité à traverser les membranes cellulaires. L'absorption dépend de plusieurs facteurs, notamment l'état d'oxydation, la taille des particules, leur solubilité ainsi que l'activité phagocytaire des macrophages alvéolaires. Une fois qu'il a pénétré dans l'organisme, le Cr VI est réduit en Cr III, processus au cours duquel se forment des espèces réactives de l'oxygène, contribuant au stress oxydatif.

Ces espèces réactives de l'oxygène, sont des radicaux libres, normalement neutralisés par les systèmes antioxydants de l'organisme. Toutefois, lorsque leur quantité devient excessive, ces mécanismes de défense sont dépassés, entraînant un stress oxydatif. Ce dernier peut provoquer des lésions de l'ADN, à l'origine de mutations, tout en étant utilisé par les cellules tumorales pour survivre et proliférer.

2.1.2.4.2 Réglementation – Valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP)

Le chrome est ainsi classé catégorie 1 des cancérogènes par l'Union européenne et groupe 1 par le CIRC.

Conformément à l'article R. 4412-149 du Code du travail, la valeur limite d'exposition professionnelle des composés du chrome hexavalent et de ses composés est fixée à 0,001 mg/m³ sur 8 heures et de 0,005mg/m³ à court terme. (82)

2.2 La prévention des cancers des cavités nasosinusiennes

2.2.1 Prévention

2.2.1.1 Définition

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a proposé en 1948 une définition de la prévention, comme étant « l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps ». (86)

Dans le cadre de cette thèse, trois niveaux de prévention sont distingués pour les cancers nasosinusiens.

- **Prévention primaire**

Elle consiste à éviter l'apparition du cancer en agissant sur les causes évitables. Pour les cancers nasosinusiens, cela concerne principalement la réduction de l'exposition des salariés aux substances reconnues comme cancérogènes. La prévention repose ainsi sur les mesures de prévention collective et individuelle qui seront exposées par la suite.

- **Prévention secondaire**

Elle vise à détecter précocement la maladie, avant l'apparition de formes avancées. Dans le cas des cancers nasosinusiens, qui ne font pas l'objet de dépistage organisé en raison de leur rareté, l'objectif est ici d'identifier rapidement les symptômes évocateurs pour une orientation rapide vers un spécialiste.

- **Prévention tertiaire**

Ce niveau de prévention concerne les situations où le cancer a été avéré. Il s'agit alors de limiter les effets indésirables liés à la maladie ou aux traitements, d'éviter les complications et de prévenir les récurrences. (87)

2.2.1.2 Réglementation

En France, la prévention des risques professionnels au sein des entreprises est soumise à un ensemble de dispositions réglementaires que l'employeur est tenu de respecter afin d'assurer la protection de la santé et de la sécurité de ses salariés. Ces obligations visent à prévenir les accidents de travail, les maladies professionnelles, ainsi qu'à préserver la santé physique et mentale des travailleurs.

Parmi l'ensemble de ces mesures, nous n'aborderons que certaines d'entre elles, notamment : les obligations générales de prévention définies par le Code du travail, le Document unique d'évaluation des risques professionnels, ainsi que les acteurs de prévention choisis en entreprise.

2.2.1.2.1 Code du travail

Conformément à l'article L4121-2 du Code du travail, l'employeur doit mettre en œuvre des mesures de prévention conformément aux principes généraux suivants :

- Éviter les risques
- Évaluer les risques qui ne peuvent pas être évités
Cette évaluation est indispensable à la mise en place des mesures destinées à assurer la sécurité et la protection de la santé des salariés. Elle repose sur l'identification, l'analyse et l'appréciation des risques.
- Combattre les risques à la source
Autrement dit, il s'agit de mettre en place des actions de prévention en amont.
- Adapter le travail à l'homme
- Tenir compte de l'état d'évolution de la technique
Il est indispensable d'ajuster les mesures de prévention lors de l'introduction de nouvelles machines ou de changement dans l'organisation de l'entreprise.
- Remplacer ce qui est dangereux par ce qui n'est pas dangereux ou ce qui est moins dangereux
- Planifier la prévention
- Prendre des mesures de prévention collective
- Donner des instructions appropriées aux travailleurs (88)

2.2.1.2.2 Document unique d'évaluation des risques professionnels (DUERP)

Conformément à l'article R4121-1 du Code du travail, le Document unique d'évaluation des risques professionnels (DUERP) constitue une obligation réglementaire pour l'employeur. (89) Ce document doit recenser l'ensemble des résultats de l'évaluation des risques professionnels pour la santé et la sécurité des salariés. Le non-respect de cette obligation est passible d'une amende de 1 500€, montant pouvant être doublé en cas de récidive. (90)

2.2.1.2.3 Acteurs de la prévention

Conformément à la réglementation en vigueur, l'évaluation des risques professionnels doit être réalisée au moins une fois par an dans les entreprises employant au moins onze salariés. Elle doit également être actualisée en cas de survenue d'un accident du travail ou lors de toute modification significative des conditions de travail, de l'organisation ou des procédés mis en œuvre au sein de l'entreprise. (90)

Par ailleurs, en application de l'article L4644-1 du Code du travail, l'employeur est tenu de désigner un ou plusieurs salariés compétents en matière de prévention des risques professionnels et d'activités de protection. À défaut, il peut recourir à des intervenants en prévention des risques professionnels ou faire appel à un service de prévention et de santé au travail interentreprises. (91)

2.2.2 Mesures mises en place pour la protection des salariés

De nombreuses mesures sont mises en place afin d'assurer la protection des salariés contre les risques pouvant entraîner des maladies professionnelles. Dans cette perspective, nous analyserons certaines mesures existantes au niveau national ainsi qu'à l'échelle européenne.

2.2.2.1 *En France*

2.2.2.1.1 Plan santé au travail numéro 4 (2021-2025)

Parmi les dispositifs mis en œuvre en France, il convient de citer le quatrième Plan Santé au Travail (PST 4), couvrant la période 2021-2025. Ce plan résulte d'un travail de collaboration entre l'État, la Sécurité sociale, des organismes de prévention ainsi que des partenaires sociaux.

Le PST 4 constitue un ensemble d'actions stratégiques visant à renforcer la prévention des risques professionnels, à améliorer le suivi des salariés exposés à des risques spécifiques, et à promouvoir la culture de la santé et de la sécurité au sein des entreprises, tout en s'adaptant à l'évolution constante du monde du travail.

La lutte contre les accidents du travail graves et mortels figure parmi les axes prioritaires de ce plan. À ce titre, le PST 4 met l'accent sur la culture de la prévention, l'amélioration de l'évaluation des risques professionnels et la responsabilisation des employeurs au travers de contrôle. (92,93)

2.2.2.1.2 Programme Risques Chimiques Pros

La démarche Risques Chimiques Pros est un dispositif d'accompagnement mis en place par l'Assurance Maladie, destiné à aider les entreprises à réduire l'exposition de leurs salariés aux produits chimiques. Elle s'inscrit dans une logique de prévention primaire visant à limiter le risque de maladies professionnelles et d'accidents liés à l'utilisation de ces substances chimiques.

Cette démarche organisée en quatre étapes, permet aux entreprises d'identifier et d'évaluer les risques chimiques, de définir et mettre en œuvre un plan d'action visant à les limiter. La dernière étape consiste à tenir les engagements et le plan d'action défini, afin de garantir la sécurité et la santé des salariés. (93,94)

2.2.2.2 *En Europe*

2.2.2.2.1 Règlement REACH

Au niveau européen, le règlement REACH, en vigueur depuis 2007, constitue l'un des principaux instruments de l'Union européenne en matière de gestion des risques liés aux substances chimiques. Son objectif est de protéger la santé humaine et l'environnement contre les effets néfastes de ces substances.

L'acronyme REACH, signifie « Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals ». Ce règlement impose aux entreprises plusieurs obligations essentielles notamment :

- l'enregistrement des substances chimiques fabriquées et importées en quantité supérieure à une tonne par an,
- l'évaluation des substances afin de vérifier les informations fournies et d'apprécier les risques potentiels,
- l'autorisation de mise sur le marché,
- la restriction ou l'interdiction de substances chimiques lorsque leur utilisation présente des risques inacceptables pour la santé humaine ou l'environnement.

Ce règlement vise ainsi à garantir un haut niveau de sécurité sanitaire et environnementale au sein de l'Union européenne. Il contribue à sécuriser la manipulation des substances chimiques par les travailleurs, à améliorer la transparence et la diffusion des informations relatives au danger qu'elles représentent, et à limiter l'importation et la fabrication de ces substances représentant un potentiel toxique.

Le règlement REACH constitue un outil important de prévention des risques chimiques et de lutte contre les maladies professionnelles liées à l'exposition à certaines substances. (93,95)

2.2.3 Prévention collective

Lorsqu'il est question de prévention des cancers nasosinusiens reconnus comme maladie professionnelle, il semble essentiel de rappeler l'obligation des employeurs de mettre en œuvre des mesures de protection collective afin de garantir la sécurité et la santé des salariés. Ainsi, nous développerons succinctement les équipements de protection collective.

2.2.3.1 *Équipements de protection collective (EPC)*

2.2.3.1.1 Définition

Selon l'INRS, un équipement de protection collective est « un dispositif, un mécanisme, un appareil ou une installation qui, par sa conception, est capable d'assurer valablement la protection des salariés contre un ou plusieurs risques professionnels et d'en limiter ainsi les conséquences. » Ces équipements agissent sur le danger et sur l'environnement de travail, protégeant ainsi l'ensemble des salariés exposés. (96)

Dans le cadre des cancers nasosinusiens, dont le principal facteur de risque est d'origine chimique, l'employeur se doit de supprimer ou de substituer toutes substances dangereuses lorsqu'une alternative moins nocive existe. Toutefois, lorsque ce n'est pas réalisable, des mesures de protection collective contre les risques chimiques doivent être mises en place.

Ces mesures ont pour objectif de réduire la quantité de substances dangereuses présentes dans l'entreprise, de réduire le nombre de salariés exposés et de réduire la fréquence ainsi que la durée d'exposition. À titre d'exemple, pour les substances cancérigènes telle que la poussière de bois, le nickel ou le chrome, on peut citer l'installation à la source de systèmes de captation des poussières ou des fumées de soudage, complétés par une ventilation générale, permettant de maintenir la qualité de l'air pour la santé des salariés. (97–99)

2.2.3.1.2 Réglementation

Conformément à l'article L4121-2 du Code du travail, cité précédemment, l'employeur est tenu de mettre en œuvre ces mesures de protection collective.

2.2.4 Prévention individuelle

La prévention individuelle constitue également un axe essentiel à prendre en considération dans le cadre des cancers nasosinusiens reconnus comme maladies professionnelles. Les mesures qui en découlent ne relèvent pas toutes de la responsabilité de l'employeur, mais impliquent également celle du salarié et le cas échéant des professionnels de santé. Parmi elles, nous porterons notre attention sur l'utilisation des équipements de protection individuelle, sur la vaccination, ainsi que sur le sevrage tabagique.

2.2.4.1 *Équipements de protection individuelle (EPI)*

2.2.4.1.1 Définition

Conformément à l'article R4311-8 du Code du travail, les équipements de protection individuelle sont définis comme « des dispositifs ou moyens destinés à être portés ou tenus par une personne en vue de la protéger contre un ou plusieurs risques susceptibles de menacer sa santé ou sa sécurité. » (100)

Ces dispositifs ne doivent être utilisés qu'en complément des mesures de prévention collective et uniquement lorsque ces dernières se révèlent insuffisantes ou impossibles à mettre en place.

À titre d'exemple, pour les substances cancérigènes citées dans cette thèse, l'utilisation de masques de protection respiratoire constitue une mesure essentielle de protection individuelle. (101)

2.2.4.1.2 Réglementation

La réglementation relative aux EPI figure dans la partie réglementaire du Code du travail dans les articles R4311-8 à R4311-11. (102)

2.2.4.2 *Lutte contre le tabagisme*

Le tabac, véritable enjeu de Santé publique, demeure l'un des principaux facteurs de risques évitables de cancer. Il est responsable d'environ 75 000 décès chaque année, dont près de 46 000 liés à des cancers, selon l'Institut National du Cancer. (103)

Le risque de développer un cancer est corrélé à la consommation quotidienne, mais surtout à la durée du tabagisme ; l'arrêt du tabac apporte des bénéfices à tout âge.

Dans le cadre des cancers nasosinusiens, la lutte contre le tabagisme représente ainsi un levier essentiel de la prévention individuelle. Cette dimension sera approfondie dans la partie suivante, consacrée au rôle du pharmacien.

2.2.4.3 Vaccination

Tout comme le tabac, la vaccination constitue un enjeu majeur de santé publique en contribuant à la prévention de certains cancers. Elle permet de diminuer l'incidence de ces cancers liés à des infections virales. Parmi les plus fréquents, nous citerons la vaccination contre le papillomavirus humain, qui limite le développement des cancers du col de l'utérus, ainsi que la vaccination contre le virus de l'hépatite B, reconnue pour son rôle dans la prévention des cancers hépatiques.

Dans le cadre des cancers nasosinusiens, la vaccination joue également un rôle préventif. En effet, plusieurs études ont démontré une potentielle association entre la survenue de cancers des voies nasosinusiennes et des infections virales, notamment par le papillomavirus humain et le virus d'Epstein-Barr. Ainsi, la vaccination s'inscrit comme une stratégie complémentaire dans la réduction du risque de ces cancers ORL.

2.2.4.3.1 Virus d'Epstein Barr (EBV)

À ce jour, malgré le développement de nombreux projets de recherche, aucun vaccin contre le virus d'Epstein-Barr n'est actuellement disponible. Le caractère strictement humain de ce virus limite les possibilités de modèles expérimentaux et rend complexe l'élaboration de ce vaccin. De plus, le manque de connaissance de la biologie de ce virus constitue un frein à la mise en place d'une stratégie vaccinale efficace.

2.2.4.3.2 Human Papillomavirus (HPV)

Les vaccins contre le papillomavirus humain sont disponibles en France depuis près de vingt ans. Les autorisations de mise sur le marché (AMM) dans le cadre de la prophylaxie des cancers du col de l'utérus ont été délivrées en septembre 2006 pour le vaccin quadrivalent Gardasil, puis en septembre 2007 pour le vaccin bivalent Cervarix.

En France, ces deux vaccins ont ainsi été commercialisés.

- Le vaccin Gardasil 9 est un vaccin recombinant nonavalent, constitué de la protéine L1 de la capsid des papillomavirus humains de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. Ce vaccin offre une protection élargie contre les principaux génotypes responsables de lésions bénignes et de cancers liés aux HPV.
- Le vaccin Cervarix est, quant à lui, un vaccin recombinant bivalent non infectieux, composé de la protéine L1 de la capsid des HPV oncogènes de type 16 et 18, responsables d'une part importante des cancers du col de l'utérus. Cependant, ce vaccin est aujourd'hui peu utilisé en France, contrairement au vaccin Gardasil 9, qui constitue la référence dans la stratégie vaccinale actuelle.

Les recommandations vaccinales ainsi que les schémas d'administration de ces vaccins seront détaillés dans la partie suivante, consacrée au rôle du pharmacien.

2.2.5 Rôles du pharmacien

Le pharmacien est un professionnel de santé pouvant agir à plusieurs niveaux de la prévention auprès des patients atteints de cancers nasosinusiens. Il joue un rôle important dans l'accompagnement des patients, aussi bien en amont de la maladie que tout au long de sa prise en charge, en contribuant à la prévention primaire, secondaire et tertiaire. Nous étudierons ainsi le rôle du pharmacien à chacun de ces différents niveaux de prévention.

2.2.5.1 Prévention primaire

La prévention primaire, en particulier dans le domaine des cancers, représente un axe fondamental du rôle du pharmacien. Ce dernier a pour mission de lutter contre de nombreuses pathologies et d'en prévenir la survenue par un accompagnement adapté aux patients. À ce titre, son action est essentielle dans la lutte contre le tabagisme ainsi que dans la promotion et la mise en œuvre de la vaccination.

2.2.5.1.1 Lutte contre le tabagisme

2.2.5.1.1.1 Campagnes de prévention

Les pharmaciens participent chaque année de manière active à des campagnes de lutte contre le tabagisme lors du mois de novembre pour le « Mois sans tabac » ou lors du 31 mai pour la « Journée internationale sans tabac ». Ils participent à leur échelle à cet enjeu majeur de santé publique qu'est le tabac. Par le biais de dispositifs de communication tels que les vitrines, l'affichage officinal et la diffusion de support pédagogique, ils participent à la sensibilisation de la population aux risques tabagiques et aux bénéfices d'un arrêt précoce. En tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien occupe une position stratégique qui lui permet d'être fréquemment sollicité par les patients en questionnement ou engagés dans une démarche de sevrage. (104)

Dans le cadre de ces campagnes, le pharmacien est amené à délivrer des kits d'accompagnement au sevrage tabagique, destinés à soutenir et à donner les outils pour l'arrêt du tabac. Ces kits comprennent notamment un livret intitulé « Votre programme 40 jours pour arrêter de fumer », proposant un ensemble de conseils et de défis pour préparer cet arrêt pendant les dix premiers jours, puis à consolider cet effort pendant les trente jours suivants. Ils comprennent également une roue de l'économie permettant de déterminer les économies réalisées grâce à l'arrêt du tabac. Un dépliant recensant les différentes aides et ressources accessibles, ainsi qu'un flyer présentant les différents professionnels de santé auxquels le patient peut faire appel, sont présents dans ces kits. (105)(106)

Ainsi, au travers de son implication dans les campagnes de lutte contre le tabagisme, le pharmacien contribue de manière significative à la prévention du tabagisme et à l'accompagnement du sevrage, en favorisant l'accès à l'information et le soutien motivationnel.

2.2.5.1.1.2 Accompagnement du patient dans son sevrage tabagique

L'accompagnement du patient dans le cadre du sevrage tabagique constitue une situation complexe. Le pharmacien doit user de ses compétences à la fois scientifiques, relationnelles et pédagogiques. En tant que professionnel de santé, il se doit d'adapter son discours au profil du patient, à son degré de dépendance ainsi qu'à son niveau de motivation d'arrêter le tabac.

2.2.5.1.1.2.1 Situation du patient

Le pharmacien se doit d'aborder le sujet du tabac avec les patients de manière appropriée sans jugement, ni culpabilisation afin de ne pas compromettre la relation de confiance qu'il a instauré avec eux. Ainsi, il est important, lorsqu'un patient ne se montre pas réceptif, de respecter sa position et d'éviter toute forme de pression.

Toutefois, le pharmacien peut se permettre de poser des questions simples et ouvertes, telles que « Fumez-vous ? » afin d'engager la discussion avec le patient. Cette approche peut permettre l'expression d'un souhait d'arrêter de fumer ou bien à aider les patients qui ne disposent pas des connaissances ou des outils nécessaires à mettre en œuvre leur volonté.

Une fois le sujet de l'arrêt du tabac abordé, le pharmacien peut procéder à l'évaluation de la motivation du patient. Cette étape est essentielle pour adapter la prise en charge et l'accompagnement nécessaire. À cet effet, le pharmacien peut s'appuyer sur le test de Richmond (Annexe III), qui permet de déterminer la motivation du patient à l'aide d'un score compris entre 0 et 10.

L'attitude du pharmacien doit être adaptée en fonction de la motivation du patient mais également du stade dans lequel il se situe. Ces différents stades (pré-intention, intention, préparation, action, maintien et rechute) sont décrits par le modèle de Prochaska et DiClemente (Annexe IV), mettant en évidence le caractère progressif et non linéaire du sevrage tabagique.

Par ailleurs, l'évaluation de la dépendance du sevrage tabagique constitue également une étape indispensable de la prise en charge. En officine, elle peut être réalisée à l'aide du test de Fagerström simplifié (Annexe V), constitué de deux questions permettant d'obtenir un score compris entre 0 et 6. Ce test permet de déterminer le niveau de dépendance à la nicotine et aide au dosage des substituts nicotiniques, tout en identifiant les patients nécessitant une orientation vers un suivi médical spécialisé.

(107)

2.2.5.1.1.2.2 Dispensation de substituts nicotiniques

La dispensation de substituts nicotiniques constitue l'un des rôles centraux du pharmacien dans la prise en charge de ces patients. Il est indispensable qu'il soit formé et maîtrise les différentes modalités d'utilisation de ces traitements afin d'assurer un accompagnement personnalisé, prenant en compte le degré de dépendance nicotinique, le mode de vie du patient et ses préférences.

Plusieurs formes de substituts nicotiniques sont disponibles en pharmacie d'officine et peuvent être classés en deux grandes catégories.

Les substituts nicotiniques à action rapide, administrés par voie orale, sont destinés à être utilisés ponctuellement, lors de la survenue de l'envie de fumer. Ils comprennent :

- Les gommes à mâcher, disponibles en différents dosages (2mg et 4mg) et saveurs, dont le choix dépend du niveau de dépendance et des préférences du patient. Il est recommandé de mastiquer la gomme lentement, puis de la placer contre la muqueuse jugale afin de permettre une absorption optimale de la nicotine ;
- Les comprimés à sucer, dosés de 1 à 4 mg, à laisser fondre progressivement dans la bouche ou sous la langue pendant une durée d'environ 20 à 30 minutes ;
- Le spray buccal, délivrant 1mg de nicotine à chaque pulvérisation, à réaliser sur la face interne de la joue.

Parmi eux figurent les inhalateurs, constitués d'une cartouche contenant 10 mg de nicotine. Cependant, ces dispositifs ne sont plus commercialisés et sont désormais presque absents des pharmacies d'officine. (108)

La deuxième catégorie se constitue des substituts nicotiniques à libération prolongée, représentés par les patchs transdermiques. Ils sont disponibles en pharmacie d'officine en différents dosages (7 à 25 mg) et en différentes durées d'application (16 ou 24 heures). Ils doivent être appliqués quotidiennement sur une peau saine, sèche et non pileuse. Il est recommandé de varier le site d'application afin de réduire les risques d'irritations cutanées.

Depuis le 1^{er} janvier 2019, l'Assurance Maladie prend en charge 65% des substituts nicotiniques prescrits sur ordonnance.

2.2.5.1.1.2.3 Les traitements médicamenteux

Concernant les traitements médicamenteux, deux molécules sont indiquées en seconde intention dans le sevrage tabagique après échec des traitements substitutifs nicotiniques oraux. Ils sont délivrés exclusivement sur prescription médicale : le bupropion et la varénicline.

Le bupropion, dont la structure moléculaire est présentée en figure 27, est un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Il exerce également une action modérée sur la recapture de la sérotonine. Initialement développé et utilisé comme antidépresseur, il est actuellement indiqué dans l'aide au sevrage tabagique chez des patients motivés, âgés de plus de 18 ans, et présentant une consommation supérieure à 15 cigarettes par jour.

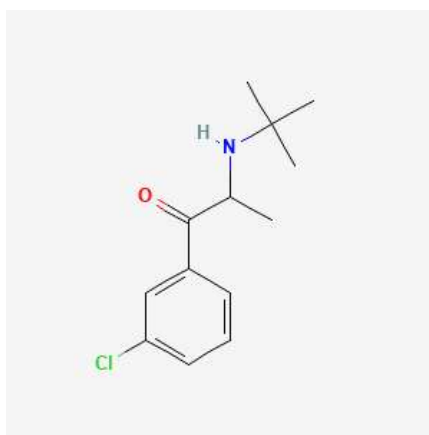


Figure 27 – Bupropion (109)

Ce traitement doit être instauré avant l'arrêt effectif du tabac. La posologie recommandée est d'un comprimé par jour pendant les six premiers jours, puis de deux comprimés par jour, espacés d'au moins huit heures, à partir du septième jour. L'arrêt du tabac est généralement prévu à partir du dixième jour de traitement.

Lors de la délivrance, le pharmacien veille à l'absence de contre-indications, notamment les antécédents de convulsions, les troubles bipolaires et l'insuffisance hépatique. Une vigilance particulière est requise pour le pharmacien quant à la survenue d'effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que le risque suicidaire, l'anxiété et les épisodes dépressifs. (110,111)

La varénicline, dont la structure moléculaire est présentée en figure 28, est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques neuronaux $\alpha 4\beta 2$, impliqués dans le système de récompense dopaminergique. Son mode d'action dépend de la présence ou non de nicotine chez le patient.

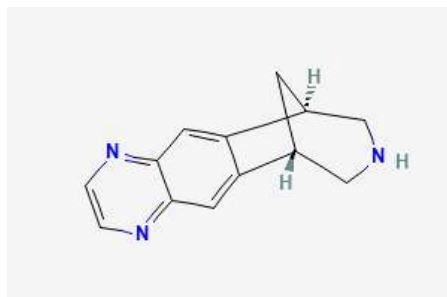


Figure 28 – Varénicline (112)

En présence de nicotine, la varénicline agit principalement comme un antagoniste fonctionnel : elle occupe le récepteur $\alpha 4\beta 2$ et y empêche la fixation de la nicotine, limitant ainsi la stimulation dopaminergique responsable habituellement de l'effet de récompense lié à la consommation du tabac. Elle permet ainsi de réduire le plaisir lié à la consommation tabagique.

En revanche, en l'absence de nicotine, la varénicline exerce son action d'agoniste partielle en stimulant modérément ces récepteurs, ce qui entraîne une libération contrôlée de dopamine. Cette action permet de diminuer les symptômes de manque et les envies irrépressibles de fumer.

Ainsi, la varénicline est indiquée dans le sevrage tabagique, car elle permet de soulager les symptômes de sevrage et réduire le système de récompense associé à la consommation.

Ce traitement, commercialisé sous le nom de Champix®, doit être instauré, une à deux semaines avant la date prévue d'arrêt du tabac. La posologie est augmentée progressivement afin d'améliorer la tolérance et limiter la survenue d'effets indésirables, notamment digestifs.

Le schéma posologique recommandé est le suivant : 0,5mg une fois par jour de J1 à J3, puis 0,5mg deux fois par jour de J4 à J7. À partir du 8^{ème} jour, la dose d'entretien est de 1mg deux fois par jour.

La durée habituelle est de 12 semaines. Toutefois, chez certains patients, une prolongation jusqu'à six mois peut être envisagé afin de limiter les risques de rechute. En cas d'insuffisance rénale sévère, une adaptation posologique est nécessaire en raison de l'élimination majoritairement rénale de la varénicline.

Lors de la délivrance, le pharmacien veille à l'absence de contre-indications, notamment la grossesse, l'allaitement et l'âge du patient, ce médicament étant réservé au plus de 18 ans. Une vigilance particulière est requise quant à la survenue d'effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que l'anxiété, l'apparition d'idées suicidaires ou les épisodes dépressifs. Le pharmacien joue un rôle clé dans l'information du patient et l'orientation vers un médecin spécialiste en cas de symptômes évocateurs. (111,113)

2.2.5.1.1.2.4 Les conseils

Le pharmacien joue un rôle essentiel de conseiller auprès des personnes souhaitant arrêter de fumer. À ce titre, il doit être en mesure de délivrer un ensemble de conseils pratiques afin d'aider le patient à aborder cet arrêt de manière plus sereine.

Dans un premier temps, il est important d'inciter le patient à préparer son environnement. Cela consiste notamment à se débarrasser des dernières cigarettes, des cendriers et des briquets, mais aussi à informer son entourage de cette démarche afin de bénéficier de leur soutien.

Le pharmacien se doit d'expliquer également au patient que lorsque l'envie de fumer se fait ressentir, il est recommandé de trouver une occupation pour détourner l'attention, d'avoir recours à un traitement nicotinique substitutif par voie orale et de se rappeler les bénéfices de l'arrêt du tabac, tant sur le plan de la santé que sur le plan financier. Ce rôle est d'autant plus complexe que le pharmacien ne doit pas culpabiliser le patient en cas de rechute ponctuelle, mais au contraire l'encourager, ces rechutes font parties du processus d'arrêt.

Par ailleurs, la prise de poids constitue un risque fréquent lors du sevrage tabagique. Le pharmacien peut alors prodiguer des conseils hygiéno-diététiques afin de limiter cet effet, tels que la prise de trois repas équilibrés par jour, éviter le grignotage, réduire la consommation d'alcool et augmenter l'activité physique quotidienne.

Il est essentiel d'informer et d'éduquer le patient à la reconnaissance des signes cliniques de sous-dosage et de surdosage des traitements nicotiniques substitutifs, afin de réduire le risque de rechute. Les signes de surdosages peuvent se manifester par une sensation de bouche pâteuse, des troubles digestifs tels que des diarrhées, ainsi que des palpitations. À l'inverse, les signes de sous-dosage se traduisent généralement par une envie persistante de fumer, associée à une irritabilité et une nervosité accrue.

Pour les patients utilisant les patchs nicotiniques, il convient de préciser qu'en cas de troubles du sommeil, notamment de réveils nocturnes ou de cauchemars, le retrait du patch avant de se coucher est recommandé. (107)

Il est également nécessaire d'informer les patients de l'existence d'un numéro d'aide au sevrage tabagique (39 89), permettant un échange avec un tabacologue et un accompagnement personnalisé. L'orientation des patients vers le site www.tabac-info-service.fr est importante, il recense des ressources d'information ainsi que la liste et les coordonnées des professionnels spécialisés en tabacologie. (114)

2.2.5.1.1.2.5 Le suivi du patient

Dans le cadre de son exercice officinal, le pharmacien est susceptible d'accompagner des patients engagés dans une démarche de sevrage tabagique. Cet accompagnement repose sur la mise en place d'un suivi régulier. Il débute généralement par des entretiens hebdomadaires lors des premières semaines de sevrage, puis deviennent progressivement mensuel pendant une période de trois à six mois, selon les besoins du patient.

Dès l'initiation du sevrage, la mise à disposition d'une fiche de suivi d'aide au sevrage tabagique (Annexe VI) constitue un outil dans la prise en charge du patient. Elle permet au pharmacien d'évaluer les symptômes liés au sevrage et de suivre l'évolution de la dépendance, facilitant ainsi la mise en place de stratégies et l'adaptation éventuelle du traitement. (115)

Les entretiens de suivi ont pour objectifs principaux de soutenir et motiver le patient dans la poursuite de son arrêt, de le rassurer en cas de rechute – celles-ci font partie du processus de sevrage – et de renforcer l'adhésion thérapeutique. Ils permettent d'identifier d'éventuels surdosages ou sous-dosages des traitements substitutifs nicotiniques, d'ajuster la stratégie de prise en charge et de repérer l'apparition de troubles psychiques associés, notamment un syndrome dépressif, nécessitant la réorientation vers un autre spécialiste.

2.2.5.1.2 Vaccination

La vaccination constitue aujourd'hui l'un des rôles fondamentaux du pharmacien d'officine, s'inscrivant pleinement dans ses missions de prévention et de santé publique. Par le décret n°2023-736 du 8 août 2023, les pharmaciens ont été autorisés à prescrire et à administrer les vaccins inscrits au calendrier vaccinal chez les patients de 11 ans et plus, sous réserve de la réalisation d'une formation spécifique et d'une déclaration préalable. Cela permet notamment aux pharmaciens de participer à la campagne de vaccination contre le papillomavirus chez les enfants et les adolescents à partir de 11 ans. (116)

La connaissance du schéma vaccinal constitue l'un des prérequis indispensables pour le pharmacien à l'exercice de cette mission vaccinale. Selon le calendrier vaccinal en vigueur en 2025, le vaccin nonavalent Gardasil 9 ® est recommandé pour l'initiation de la vaccination contre l'HPV, aussi bien chez les filles que chez les garçons. Deux schémas de vaccination sont possibles en fonction de l'âge du patient à l'initiation :

- Entre 11 et 14 ans révolus, le schéma comprend deux doses, administrées avec un intervalle de 5 à 13 mois ;
- Entre 15 et 26 ans révolus, le schéma comprend trois doses, administrées selon un intervalle de 0, 2 et 6 mois.

En cas d'initiation de la vaccination avec le vaccin bivalent Cervarix ®, il est essentiel de poursuivre le schéma avec le même vaccin, les vaccins contre l'HPV ne sont pas interchangeables. Le schéma de vaccination dépend également de l'âge du patient :

- Entre 11 et 14 ans révolus, le schéma comprend deux doses, administrées avec un intervalle de 6 mois ;
- Entre 15 et 19 ans révolus, le schéma comprend trois doses, administrées selon un intervalle de 0, 2 et 6 mois.

Dans le calendrier vaccinal en vigueur en 2025, une recommandation particulière est à noter concernant les enfants atteints d'une pathologie nécessitant une transplantation d'organe solide. Dans ce cas de figure, la vaccination contre l'HPV peut être envisagée à 9 ans, afin d'optimiser la protection avant l'instauration de l'immunosuppression.

Le calendrier vaccinal faisant l'objet d'évolutions régulières, il est nécessaire de rappeler que le pharmacien est tenu, au même titre que l'ensemble des professionnels de santé, d'actualiser en permanence ses connaissances. Cette exigence s'inscrit dans la formation continue des professionnels de santé. (117)

À l'instar de tous les vaccins du calendrier vaccinal, le pharmacien se doit de prévenir le patient d'effets indésirables potentiels pouvant survenir à la suite de l'injection, tels que douleurs au point d'injection, céphalées mais aussi fièvre. L'effet indésirable le plus redouté reste tout de même la syncope, pouvant survenir après n'importe quel vaccin, d'où la nécessité de vacciner les patients en position assise ou allongée.

2.2.5.2 Prévention secondaire

Il peut, au premier abord, sembler complexe d'attribuer au pharmacien un rôle dans la prévention secondaire des cancers nasosinusiens. Néanmoins, le pharmacien en tant que professionnel de santé de proximité, occupe une position stratégique dans le parcours de soins des patients. Il est fréquemment le premier professionnel consulté lors de l'apparition de symptômes souvent jugés banals, mais susceptibles de traduire une pathologie sous-jacente plus grave.

Dans le contexte actuel, marqué par la pénurie de médecins traitants et de spécialistes et la difficulté d'accès à des consultations médicales, les patients sont de plus en plus enclins à solliciter leur pharmacien afin d'obtenir un avis rapide. Cette situation confère au pharmacien un rôle accru dans la prise en charge des patients et le repérage de certains signes cliniques précoces.

Les cancers nasosinusiens se manifestent en effet par des symptômes initiaux peu spécifiques, tels qu'une obstruction nasale unilatérale, une rhinorrhée chronique ou des épistaxis récidivantes. Face à ces manifestations, les patients recherchent généralement des traitements symptomatiques ou des médicaments dits de confort. Il apparaît donc essentiel que le pharmacien adopte une démarche clinique réflexive, en particulier lorsque les symptômes sont persistants, récidivants ou associés à des facteurs de risque liés au mode de vie ou à une exposition professionnelle. Dans ce contexte, l'orientation vers un médecin généraliste s'avère indispensable afin de permettre des investigations complémentaires.

2.2.5.3 Prévention tertiaire

2.2.5.3.1 Analyse des ordonnances

Le rôle du pharmacien dans la prévention tertiaire des cancers nasosinusiens est fondamental. Grâce à ses connaissances, il est en mesure d'analyser de manière approfondie les ordonnances qui lui sont présentées, d'identifier d'éventuelles interactions médicamenteuses et d'en prévenir la survenue.

Dans le cadre des cancers, les patients sont souvent polymédiqués et soumis à des traitements complexes, associant traitements anticancéreux, traitements de support et médicaments liés aux comorbidités. Dans ce contexte, certaines interactions peuvent échapper à la vigilance des autres professionnels de santé. Le pharmacien d'officine constitue donc un dernier rempart pour sécuriser la prise en charge du patient.

2.2.5.3.2 Soutien psychologique

De par son accessibilité, sa proximité avec les patients et la relation de confiance qu'il instaure avec eux, le pharmacien joue un rôle important dans le soutien psychologique des patients tout au long de leur prise en charge. Il constitue un interlocuteur privilégié, vers lequel les patients peuvent se tourner rapidement en cas de doute, d'inquiétude ou de difficultés liés aux traitements.

2.2.5.3.3 Détection des effets indésirables des médicaments anticancéreux et de la radiothérapie

Les traitements anticancéreux, qu'il s'agisse de la radiothérapie ou de la chimiothérapie, sont fréquemment associés à des effets indésirables susceptibles d'altérer la qualité de vie des patients. Dans ce contexte, le pharmacien se doit de sensibiliser les patients aux différents signes cliniques pouvant survenir au cours de leur prise en charge thérapeutique.

Parmi les effets les plus fréquents, figurent les nausées et les vomissements, pouvant apparaître quelques heures après l'administration du traitement et persister durant les deux à trois jours suivants. Dans sa pratique officinale, le pharmacien peut être sollicité pour des conseils visant à diminuer ces symptômes. Il peut notamment recommander une alimentation légère et fractionnée, éviter les aliments gras ou épicés, et proposer l'utilisation de tisanes à base de gingembre. En revanche, en cas de persistance ou d'aggravation des nausées et vomissements, le pharmacien peut être amené à réorienter le patient vers son médecin, afin qu'un traitement anti-émétique adapté lui soit prescrit. (118)

Par ailleurs, des troubles hématologiques peuvent survenir au cours des traitements par anticancéreux. Il apparaît donc indispensable que le pharmacien, au même titre que les autres professionnels de santé, alerte les patients sur les signes cliniques à surveiller. L'anémie peut se manifester par une asthénie marquée, une pâleur cutanéo-muqueuse et un essoufflement à l'effort pouvant persister au repos. La neutropénie, quant à elle, nécessite l'éducation du patient à la reconnaissance des signes cliniques évocateurs d'une infection, qui ne se limitent pas à la fièvre, mais peuvent également inclure des frissons, une pâleur inhabituelle et une altération de l'état général. Enfin, la thrombopénie peut se manifester par des saignements plus importants qu'à l'habitude. Parmi les signes d'alerte, la présence d'une bulle hémorragique intra-buccale est fréquente et constitue une situation à risque nécessitant une prise en charge rapide. (119)

Ces traitements peuvent également entraîner des effets indésirables localisés tels que l'alopécie, le syndrome main-pied et les mucites, altérant la qualité de vie du patient. Selon le CTCAE, le syndrome main-pied se manifeste par une rougeur, une gêne marquée, un gonflement et des picotements dans les paumes des mains ou dans la plante des pieds. Le pharmacien peut en assurer la prévention et la prise en charge en recommandant l'application régulière de crèmes émollientes, la réalisation de bain tiède des mains et des pieds et l'utilisation d'orthèses siliconées. (120) L'alopécie définit, quant à elle, comme une diminution de la densité capillaire, est transitoire mais génère un retentissement psychologique important chez les patients. Le pharmacien peut conseiller l'utilisation de shampooings doux, l'éviction de la chaleur et l'espacement des lavages. (121) Enfin, les mucites caractérisées par une sensation de gêne marquée dans la région gingivale, nécessitent une hygiène bucco-dentaire rigoureuse. Le pharmacien peut recommander des bains de bouche au bicarbonate de sodium, l'utilisation de dentifrice non mentholé et la prévention de la sécheresse buccale. (122)

La fatigue constitue un effet indésirable fréquemment observé chez les patients lors de la prise en charge par chimiothérapie et/ou radiothérapie. Selon la classification de la CTCAE, elle se définit comme un état de faiblesse généralisé avec un incapacité à trouver l'énergie nécessaire pour réaliser les activités de la vie quotidienne. Le pharmacien, par son rôle de conseiller de proximité, peut accompagner le patient en délivrant des recommandations hygiéno-diététiques adaptées : le maintien d'une activité sociale et professionnelle adaptée à l'état de santé du patient, un rythme de sommeil régulier, une activité physique adaptée et une alimentation équilibrée. Certains produits d'origine naturelle à base de plantes, tels que la guarana, le ginseng ou l'éléuthérocoque, peuvent être proposés avec prudence, après la vérification de l'absence de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses. En cas de persistance ou d'aggravation de la fatigue, une réorientation du patient vers son médecin est indispensable, afin d'adapter la prise en charge. (123)(124)

Ainsi, le pharmacien d'officine joue un rôle important dans l'accompagnement des patients traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie, en contribuant au maintien de la qualité de vie du patient.

2.2.5.3.4 Information et éducation thérapeutique

Le pharmacien joue un rôle clé dans l'information et l'éducation du patient tout au long de sa prise en charge thérapeutique. Par sa proximité et sa disponibilité, il contribue à renforcer l'adhésion du patient à son traitement et l'encourage à assurer un suivi médical régulier, indispensable à sécuriser sa prise en charge anticancéreuse.

Il a également pour mission d'informer le patient sur les médicaments et produits contre-indiqués, dans le cadre de son traitement anticancéreux, notamment en matière d'automédication. À titre d'exemple, *Saccharomyces boulardii* (Ultra-Levure®), fréquemment utilisé comme traitement d'appoint des diarrhées, est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central en raison du risque de fongémie. (125)

Par ailleurs, le pharmacien participe à la sécurisation des traitements en s'assurant du respect des recommandations pré-thérapeutiques. Ainsi, chez les patients pour lesquels une chimiothérapie à base de 5-fluorouracile est envisagée, il peut contrôler que la recherche d'un éventuel déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est prévue. En effet, un déficit complet en DPD est une contre-indication à l'administration de 5-FU, en raison du risque de toxicité sévère, voire fatale. (126)

À travers l'information et l'éducation du patient, le pharmacien contribue à la sécurisation de sa prise en charge et à la prévention d'effets indésirables potentiellement graves.

CONCLUSION

Les cancers des cavités nasosinusiennes sont des pathologies rares, représentant 3 à 5% des cancers des voies aérodigestives supérieures. Certains d'entre eux sont reconnus comme maladies professionnelles à la suite d'une exposition répétée et prolongée à des substances cancérigènes telles que les poussières de bois ou de cuir, ainsi que le nickel ou le chrome.

Dans ce contexte, le rôle du pharmacien, bien que parfois perçu comme difficile à définir, apparaît comme essentiel dans la prévention et la prise en charge des patients. En tant que professionnel de santé de proximité, il intervient à chaque niveau de prévention, en mobilisant ses compétences et connaissances afin d'optimiser le parcours de soins de ses patients. Dès la prévention primaire, le pharmacien participe activement aux campagnes de prévention, accompagne les patients dans le sevrage tabagique et participe à la vaccination. Dans la prévention secondaire, son rôle repose notamment sur la détection des signes cliniques précoces et la réorientation des patients vers un médecin généraliste. Au moment du diagnostic, le pharmacien assure une mission d'écoute et de soutien psychologique pour le patient et ses proches. Son implication est particulièrement marquée en prévention tertiaire, où il assure la dispensation des traitements anticancéreux et des soins de support, veille à la détection et à la gestion des effets indésirables, identifie les contre-indications et les interactions médicamenteuses potentielles, notamment chez les patients polymédiqués. Il joue également un rôle central dans le renforcement de l'adhésion thérapeutique, élément déterminant pour l'efficacité des traitements et la qualité de vie des patients.

La détection encore trop tardive de ces cancers invite à s'interroger sur le renforcement du rôle du pharmacien dans ce domaine. Sa proximité avec la population et sa connaissance du mode de vie des patients, notamment de leur profession et de leurs expositions à risque, constituent des atouts majeurs. Le développement de formations spécifiques, notamment en oncologie professionnelle et en repérage des expositions cancérigènes, pourrait être envisagé dans l'avenir afin d'améliorer ses compétences dans ce champ particulier.

Dans ce métier en constante évolution et dont les missions ne cessent de s'élargir, le renforcement de la collaboration entre médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé apparaît comme essentiel. Une coordination accrue permettrait d'améliorer le dépistage, d'optimiser la prise en charge thérapeutique et, de fait, d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients atteints de cancers des cavités nasosinusiennes.

BIBLIOGRAPHIE

1. REFCOR. Recommandations des bonnes pratiques du REFCOR pour la prise en charge des cancers des fosses nasales et des sinus [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://sites.comnecogroup.com/files/116/RecommandationsREFCORKcsinus2022.pdf>
2. ONCO Hauts-de-France. Cancers rares [Internet]. 2025 [cité 30 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/cancers-rares/>
3. Lapôtre-Ledoux B, Lecoffre C, Bara S, De Brauer C, Mounier M, Trétarre B, et al. Institut national du cancer [Internet]. 2021 [cité 30 juin 2025]. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2008 - Fosses nasales, sinus, annexes de la face, oreilles moyenne et interne. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=survie+des+personnes+atteintes+de+cancer+en+France+m%C3%A9tropolitaine+rhino&rlz=1C5CHFA_enFR970FR970&oq=Survie+des+&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUqBggBECMYJzIGCAAQRRg5MgYIARajGCcyDAgCECMYJxiABBiKBTIHCAQMABiABDIHCAQQABiABDIHCAUQABiABDIHCAYQABiABDIICAcQABgWGB4yCAGIEAAYFhgeMggICRAAGBYHtIBCDQwMzhqMGo3qAIAAsAIA&sourceid=chrome&ie=UTF-8
4. INRS. Poussières de bois - Prévenir les risques - Brochure [Internet]. 2021 [cité 27 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20974>
5. INRS. Poussières de bois - Guide des bonnes pratiques en deuxième transformation - Brochure [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20978>
6. Organisation mondiale de la santé. Centre international de recherche sur le cancer [Internet]. 2025 [cité 27 mars 2025]. Agents Classés par les Monographies du CIRC, Volumes 1–137. Disponible sur: <https://monographs.iarc.who.int/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ-2>
7. Legifrance. Article R4222-3 - Code du travail - Légifrance [Internet]. 2008 [cité 27 mars 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018532336
8. INRS. Exposition aux poussières de cuir : quelle surveillance médicale mettre en place ? [Internet]. 2025 [cité 31 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=QR%20189>
9. INRS. Fiche Toxicologique Nickel et composés [Internet]. 2025. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_68
10. Nickel Institute. Les composés de nickel la véritable histoire [Internet]. 2015. Disponible sur: https://nickelinstitute.org/media/2299/ni-compounds_fr_final-web.pdf
11. Santé Publique France. Imprégnation de la population française par le chrome total. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. 2021 [cité 30 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-le-chrome-total.-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>

12. INRS. Trioxyde de chrome (FT 1). Généralités - Fiche toxicologique [Internet]. 2019 [cité 30 juin 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_1
13. INRS. Chromates et dichromates de sodium et de potassium (FT 180). Généralités - Fiche toxicologique [Internet]. 2022 [cité 30 juin 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_180
14. Ineris. Expositions au Chrome hexavalent – synthèse des données disponibles : sources, émissions, exposition et toxicité pour l’homme | Ineris [Internet]. 2020 [cité 30 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/expositions-chrome-hexavalent-synthese-donnees-disponibles-sources-emissions-exposition-toxicite>
15. Quebec sans tabac. Produits du tabac : liste complète [Internet]. [cité 1 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.quebecsanstabac.ca/je-minforme/tabac-toutes-formes/produits-tabac>
16. Quebec sans tabac. Produits chimiques composant une cigarette [Internet]. [cité 28 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.quebecsanstabac.ca/je-minforme/tabac-toutes-formes/composants-chimiques-tabac>
17. Santé Publique France. Tabagisme, conséquences sur la santé [Internet]. 2023 [cité 28 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/tabac/queelles-sont-les-consequences-du-tabagisme-sur-la-sante>
18. Maréchal V, Piolot T. Le virus epstein-barr : structure et cycle biologique. *Rev Fr Lab*. 1 nov 2001;2001(337):25-31. doi:10.1016/S0338-9898(01)80420-0
19. Debuysschere C, Nekoua MP, Hober D. Markers of Epstein-Barr Virus Infection in Patients with Multiple Sclerosis. *Microorganisms*. 11 mai 2023;11(5):1262. doi:10.3390/microorganisms11051262
20. l’Assurance Maladie. Mononucléose infectieuse : définition, transmission et symptômes [Internet]. 2025 [cité 1 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/mononucleose-infectieuse/definition-transmission-symptomes>
21. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology*. 20 févr 2009;Small Viruses, Big Discoveries: The Interwoven Story of the Small DNA Tumor Viruses384(2):260-5. doi:10.1016/j.virol.2008.11.046
22. Institut Pasteur. Il y a 10 ans, Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier, étaient lauréats du prix Nobel de médecine [Internet]. 2018 [cité 1 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/il-y-10-ans-francoise-barre-sinoussi-luc-montagnier-etaient-laureats-du-prix-nobel-medecine?language=fr>
23. Mougin C, Nicolier M, Decrion-Barthod AZ. HPV et cancers : mécanismes de l’oncogenèse. *Rev Francoph Lab*. 1 oct 2008;2008(405):35-42. doi:10.1016/S1773-035X(08)74276-X
24. Segondy M. Classification des papillomavirus (HPV). *Rev Francoph Lab*. 1 oct 2008;2008(405):23-5. doi:10.1016/S1773-035X(08)74274-6
25. CRIPS Iles de France. Papillomavirus humain : les HPV et la vaccination [Internet]. 2024 [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrips-idf.net/hpv-vaccination-bases>

26. Assurance Maladie. Cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) : définition et facteurs favorisants [Internet]. 2025 [cité 3 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/cancer-des-voies-aerodigestives-superieures/definition-facteurs-favorisants>
27. Institut National du cancer [Internet]. 2019 [cité 3 juill 2025]. Les voies aérodigestives supérieures. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/oto-rhino-laryngee-ork/comprendre-les-cancers-de-la-sphere-ork-oto-rhino-laryngee/les-voies-aerodigestives-superieures>
28. Institut national du cancer. L'essentiel [Internet]. 2022 [cité 4 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/oto-rhino-laryngee-ork/comprendre-les-cancers-de-la-sphere-ork-oto-rhino-laryngee/l-essentiel>
29. Anatomie et Fonctions du nez. Orl Poitiers [Internet]. [cité 7 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.orkpoitiers.fr/loll/>
30. Nguyen PS, Bardot J, Duron JB, Jallut Y, Aiach G. Anatomie chirurgicale de la pyramide nasale. *Ann Chir Plast Esthét.* 1 déc 2014;La rhinoplastie du nez normal et du nez malformatif59(6):380-6. doi:10.1016/j.anplas.2014.07.009
31. Anatomie du nez | Dr Raza | Spécialiste des rhinoplasties | 83. Spécialiste de la rhinoplastie à Toulon [Internet]. [cité 7 juill 2025]. Disponible sur: <https://rhinoplastie-toulon.fr/anatomie-nez-specialiste-var/>
32. Institut national du Cancer. Développement d'un cancer [Internet]. 2021 [cité 7 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/toute-l-information-sur-les-cancers/comprendre-les-cancers/qu-est-ce-qu-un-cancer/developpement-d-un-cancer>
33. Schlosser L. Média LAROUSSE [Internet]. [cité 10 juill 2025]. Phases de la mitose. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Phases_de_la_mitose/1009782
34. Grunwald D, Mayol JF, Ronot X. Cycle cellulaire et cytométrie en flux - ScholarVox Université [Internet]. TEC&DOC. Paris: Lavoisier; 2010 [cité 7 juill 2025]. Disponible sur: <https://univ-scholarvox-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/reader/docid/88967080/page/167>
35. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 4 mars 2011;144(5):646-74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
36. Artero MR, Minery A, Nedelcev L, Radanova M, Roumenina LT. Complement and the hallmarks of cancer. *Semin Immunol.* 1 juin 2025;78:101950. doi:10.1016/j.smim.2025.101950
37. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 12 janv 2022;12(1):31-46. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059
38. Institut National du Cancer. Types et stades des cancers [Internet]. 2021 [cité 10 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/toute-l-information-sur-les-cancers/comprendre-les-cancers/qu-est-ce-qu-un-cancer/types-et-stades-des-cancers>
39. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. 2020 [cité 10 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=%C3%A9pith%C3%A9lium>

40. Poizat F, Gonzalez AM, Raynaud P, Baldet P, Garrel R, Crampette L, et al. Adénocarcinomes des fosses nasales et des sinus : pièges diagnostiques des lésions glandulaires naso-sinusiennes. *Ann Pathol.* 1 sept 2009;Pathologie ORL29(4):286-95. doi:10.1016/j.annpat.2009.07.007
41. Thariat J, Moya Plana A, Vérillaud B, Vergez S, Régis-Ferrand F, Digue L, et al. Diagnostic, pronostic et traitement des carcinomes nasosinusiens (hors mélanomes, sarcomes et lymphomes). *Bull Cancer (Paris).* 1 mai 2020;107(5):601-11. doi:10.1016/j.bulcan.2020.02.013
42. Houette A, Depeyre A, Mansard S, Chevenet C, Barthelemy I, Pham Dang N. Mélanome muqueux des fosses nasales avec extension cutanée mimant un lentigo malin cutané d'extension muqueuse. *Ann Chir Plast Esthét.* 1 juin 2019;64(3):278-82. doi:10.1016/j.anplas.2019.01.005
43. Lund VJ, Clarke PM, Swift AC, McGarry GW, Kerawala C, Carnell D. Nose and paranasal sinus tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* mai 2016;130(S2):S111-8. doi:10.1017/S0022215116000530
44. CHU B. Cancer du nez et des sinus. In: Collège tête et cou [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.chu-bordeaux.fr/Patient-proches/Prise-en-charge-du-cancer/Cancers-pris-en-charge/Fiche-Cancer-nez-sinus.pdf/>
45. Collège national des enseignants en cancérologie France, Giraud Philippe oncologue radiothérapeute, Trédaniel Jean professeur de cancérologie, Spano Jean-Philippe. Cancérologie: R2C [Internet]. 3e édition actualisée. Paris: Med-Line éditions; 2021. (<<Le >>référentiel le cours). Disponible sur: https://lillocat.univ-lille.fr/discovery/fulldisplay?docid=alma991007885305805601&context=L&vid=33UDLILLE_INST:ULILLE&lang=fr&search_scope=MyInst_and_CI&adaptor=Local%20Search%20Engine&tab=Everything&query=any,contains,Cancerologie%20R2C&offset=0
46. Institut National du cancer. Cancers des VADS - Du diagnostic au suivi [Internet]. 2018 [cité 1 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/recommandations-et-aide-a-la-pratique/outils-pour-la-pratique-des-medecins-generalistes/outils-par-localisation-de-cancer/du-diagnostic-au-suivi/cancers-des-vads>
47. Institut National du cancer [Internet]. 2019 [cité 1 sept 2025]. Le diagnostic des cancers de la sphère ORL. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/oto-rhino-laryngee-ork/comprendre-les-cancers-de-la-sphere-ork-oto-rhino-laryngee/le-diagnostic>
48. Jean-Pierre Sauvage. Examen clinique ORL. In: Guide d'ORL Clinique et thérapeutique. 1ère édition. Elsevier Masson SAS; 2016.
49. Kawaguchi M, Kato H, Tomita H, Mizuta K, Aoki M, Hara A, et al. Imaging Characteristics of Malignant Sinonasal Tumors. *J Clin Med.* déc 2017;6(12):116. doi:10.3390/jcm6120116
50. VIDAL. IRM (imagerie par résonance magnétique nucléaire) [Internet]. 2017 [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/examens-tests-analyses-medicales/irm-imagerie-resonance-magnetique.html>

51. Institut national du cancer. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) [Internet]. 2021 [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/diagnostic/examens-de-diagnostic/irm>
52. Institut National du Cancer. Le scanner ou tomodensitométrie (TDM) [Internet]. 2021 [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/le-scanner-ou-tomodensitometrie-tdm>
53. Jankowski A, Ferretti G. Tomodensitométrie volumique : principe, paramètres. *Rev Mal Respir*. 1 oct 2010;27(8):964-9. doi:10.1016/j.rmr.2010.09.004
54. Institut National du Cancer. La tomographie par émission de positons - Tomodensitométrie (TEP-TDM) [Internet]. 2021 [cité 3 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/la-tomographie-par-emission-de-positions-tomodensitometrie-tep-tdm>
55. Terroir M, Cassou-Mounat T, Ortiz-Brugues A, Pages C, Sibaud V. Principes de la tomographie par émission de positons (TEP) au 18FDG : application dans le mélanome. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC*. 1 févr 2024;4(2):96-103. doi:10.1016/j.fander.2023.10.010
56. Institut National Du Cancer. Biopsie [Internet]. 2015 [cité 3 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/tumeurs-du-cerveau/traitements/chirurgie2/biopsie>
57. Institut National Du Cancer. Examen anatomopathologique [Internet]. 2020 [cité 3 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/sein/comprendre-les-cancers-du-sein/diagnostic/examen-anatomopathologique>
58. ONCO Hauts-de-France, Agence Régional de Santé. Référentiel régional - De prise en charge des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) [Internet]. 2019 [cité 3 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/11/R%C3%A9f%C3%A9rentiel-r%C3%A9gional-VADS-VF.pdf>
59. Institut National Du Cancer. La réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie [Internet]. Recommandations et référentiels; 2023 [cité 3 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/la-reunion-de-concertation-pluridisciplinaire-en-cancerologie>
60. Haute Autorité de Santé. Réunion de concertation pluridisciplinaire [Internet]. 2017 [cité 3 oct 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806878/fr/reunion-de-concertation-pluridisciplinaire
61. Védrine PO, Meghachi A, Jankowski R, Simon C. Chirurgie des tumeurs sinusiennes. *EMC - Chir*. 1 déc 2005;2(6):694-708. doi:10.1016/j.emcchi.2005.09.006
62. Institut national du Cancer. Curage ganglionnaire [Internet]. 2022 [cité 13 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/testicule/les-traitements/curage-ganglionnaire>
63. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer [Internet]. 2025 [cité 12 oct 2025]. Les cancers des sinus et de l'ethmoïde souvent professionnels. Disponible sur:

https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-respiratoire-ork/cancers-de-la-tete-et-du-cou/le-cancer-de-l-ethmoide.html?utm_source=chatgpt.com

64. Peyraga G, Lafond C, Pointreau Y, Giraud P, Maingon P. Radiothérapie des cancers des cavités nasosinusiennes. *Cancer/Radiothérapie*. 1 sept 2016;Recorad : Recommandations pour la pratique de la radiothérapie externe et de la curiethérapie20:S99-103. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.035
65. Institut national du Cancer. La radiothérapie [Internet]. 2019 [cité 13 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/oto-rhino-laryngee-ork/les-traitements-des-cancers-de-la-sphere-ork-oto-rhino-laryngee/la-radiotherapie>
66. Maingon P, Marchesi V, Créhange G. Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité. *Bull Cancer (Paris)*. 1 juill 2010;97(7):759-68. doi:10.1684/bdc.2010.1148
67. VIDAL. DOCETAXEL ACCORD 160 mg/8 ml sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2025 [cité 24 oct 2025]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/docetaxel_accord_160_mg_8_ml_sol_diluer_p_perf-118906.html#formes_et_presentations
68. VIDAL. CISPLATINE ACCORD 1 mg/ml sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2025 [cité 24 oct 2025]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/cisplatine_accord_1_mg_ml_sol_diluer_p_perf-104112.html#effets_indesirables
69. VIDAL. FLUOROURACILE PFIZER 50 mg/ml sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2025 [cité 24 oct 2025]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/fluorouracile_pfizer_50_mg_ml_sol_diluer_p_perf-110333.html#pharmacodynamie
70. Institut National Du Cancer. Chimiothérapies par fluoropyrimidines (5-FU) : l'Institut et la HAS actualisent leurs recommandations sur la recherche du déficit en enzyme DPD [Internet]. 2023 [cité 31 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/actualites/chimiotherapies-par-fluoropyrimidines-5-fu-l-institut-et-la-has-actualisent-leurs-recommandations-sur-la-recherche-du-deficit-en-enzyme-dpd>
71. ANSM. Actualité - Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : des pop-up pour alerter pharmaciens et médecins sur l'obligation d'un dépistage avant tout traitement [Internet]. 2021 [cité 31 oct 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/chimiotherapies-a-base-de-5-fu-ou-capecitabine-des-pop-up-pour-alerter-pharmaciens-et-medecins-sur-lobligation-dun-depistage-avant-tout-traitement>
72. ONCO Hauts-de-France, OMÉDIT Hauts-de-France, Agence Régional de Santé. DOCETAXEL CISPLATINE 5 FLUORO URACILE. 2021.
73. VIDAL. Substances étoposide [Internet]. 2025 [cité 31 oct 2025]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/substance/details/1433/etoposide.html>
74. ONCO Hauts-de-France, OMÉDIT Hauts-de-France, Agence Régional de Santé. Cisplatine Etoposide. 2023.

75. INRS. Accidents du travail et maladies professionnelles (AT-MP). Principales définitions - Démarches de prévention - INRS [Internet]. 2017 [cité 6 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/demarche/atmp/principales-definitions.html>
76. Légifrance. Annexe II : Tableaux des maladies professionnelles prévus à l'article R. 461-3 (Articles Annexe II : Tableau n° 1 à Annexe II : Tableau n° 102) - Légifrance [Internet]. 2025 [cité 7 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006126943>
77. INRS. Cancers professionnels. Reconnaissance et réparation - Risques [Internet]. [cité 7 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/cancers-professionnels/reconnaissance-reparation.html>
78. Institut national du Cancer. Cancers d'origine professionnelle [Internet]. 2022 [cité 7 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/vivre-avec-un-cancer/droits-et-demarches/demarches-administratives-et-sociales/cancers-d-origine-professionnelle>
79. Assurance Maladie. Maladie professionnelle : votre prise en charge [Internet]. 2025 [cité 7 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/maladie-professionnelle/maladie-professionnelle>
80. Santé Publique France. Cancers professionnels : se doter d'un système de surveillance spécifique grâce au projet Sicapro [Internet]. 2021 [cité 7 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/cancers-professionnels-se-doter-d-un-systeme-de-surveillance-specifique-grace-au-projet-sicapro>
81. Institut National Du Cancer. Cancers d'origine professionnelle [Internet]. 2024 [cité 7 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/toute-l-information-sur-les-cancers/prevenir-les-risques-de-cancers/cancers-d-origine-professionnelle>
82. Legifrance. Article R4412-149 - Code du travail [Internet]. 2024 [cité 29 nov 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000049367736
83. INRS. Poussières. Prévenir les risques liés aux poussières - Risques [Internet]. 2023 [cité 31 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/poussieres/ce-qu-il-faut-retenir.html>
84. INRS. Nickel et composés (FT 68). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. 2025 [cité 30 juin 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_68
85. Guo H, Liu H, Wu H, Cui H, Fang J, Zuo Z, et al. Nickel Carcinogenesis Mechanism: DNA Damage. *Int J Mol Sci.* 21 sept 2019;20(19):4690. doi:10.3390/ijms20194690 PubMed PMID: 31546657; PubMed Central PMCID: PMC6802009.
86. Légifrance. Article 1.1.1 - Accord du 7 février 2022 relatif à la santé, la sécurité, la qualité de vie et aux conditions de travail [Internet]. 2022 [cité 15 déc 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/conv_coll/article/KALIARTI000046478350
87. Ministère de l'action et des comptes publics. Définitions et principes | Le portail de la fonction publique [Internet]. 2023 [cité 9 déc 2025]. Disponible sur:

<https://www.fonction-publique.gouv.fr/etre-agent-public/mon-quotidien-au-travail/sante-et-securite-au-travail/definitions-et-principes>

88. Légifrance. Article L4121-2 - Code du travail [Internet]. 2016 [cité 15 déc 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033019913
89. Légifrance. Article R4121-1 - Code du travail [Internet]. 2011 [cité 15 déc 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000023795562
90. INRS. Évaluation des risques professionnels. Évaluation des risques professionnels : de quoi parle-t-on ? - Démarches de prévention [Internet]. 2024 [cité 15 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/demarche/evaluation-risques-professionnels/ce-qu-il-faut-retenir.html>
91. Legifrance. Article L4644-1 - Code du travail [Internet]. 2022 [cité 15 déc 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043893856
92. Ministère du Travail, de l'emploi et de l'insertion. Les plans santé au travail (PST) | Travail-emploi.gouv.fr | Ministère du Travail et des Solidarités [Internet]. 2021 [cité 16 déc 2025]. Disponible sur: <https://travail-emploi.gouv.fr/les-plans-sante-au-travail-pst>
93. Institut National Du Cancer. Prévenir les cancers liés au travail [Internet]. 2023 [cité 16 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/toute-l-information-sur-les-cancers/prevenir-les-risques-de-cancers/cancers-d-origine-professionnelle/prevenir-les-cancers-lies-au-travail>
94. Assurance Maladie. Risques Chimiques Pros : un accompagnement efficace en quatre étapes [Internet]. 2025 [cité 16 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/entreprise/sante-travail/risques/risques-chimiques/risques-chimiques-pros>
95. Ministères Transition écologique, aménagement du territoire, transports, ville et logement. Le règlement REACH [Internet]. 2025 [cité 16 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/reglement-reach>
96. INRS. Protection collective. Protection collective - Démarches de prévention [Internet]. 2022 [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/demarche/protection-collective/ce-qu-il-faut-retenir.html>
97. INRS. Fumées de soudage. Fumées de soudage [Internet]. 2022 [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/fumees-soudage/ce-qu-il-faut-retenir.html>
98. INRS. Poussières de bois. Prévenir les risques liés aux poussières de bois [Internet]. 2022 [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/poussieres-bois/ce-qu-il-faut-retenir.html>
99. INRS. Risques chimiques. Protection collective contre les risques chimiques [Internet]. 2023 [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/chimiques/protection-collective.html>
100. Légifrance. Article R4311-8 - Code du travail [Internet]. 2009 [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019760811/2009-12-29

101. INRS. La protection individuelle - Démarches de prévention [Internet]. 2022 [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/demarche/protection-individuelle/ce-qu-il-faut-retenir.html>
102. Legifrance. Sous-section 3 : Equipements de protection individuelle (Articles R4311-8 à R4311-11) [29/12/2009] [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000019760847/2009-12-29>
103. Institut National Du Cancer. Le premier facteur de risque évitable de cancers [Internet]. 2025 [cité 9 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/toute-l-information-sur-les-cancers/prevenir-les-risques-de-cancers/facteurs-de-risque-lies-aux-modes-de-vie/tabac/le-premier-facteur-de-risque-evitable-de-cancers>
104. Santé Publique France. 31 mai - Journée mondiale sans tabac : encourager chaque tentative [Internet]. [cité 11 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2025/31-mai-journee-mondiale-sans-tabac-encourager-chaque-tentative>
105. Santé Publique France. Mois sans tabac : le kit pour arrêter de fumer [Internet]. 2026 [cité 11 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/mois-sans-tabac-le-kit-pour-arreter-de-fumer>
106. Ordre national des pharmaciens. CNOP [Internet]. 2025 [cité 11 janv 2026]. Mois sans tabac : procurez-vous les outils de la campagne. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/mois-sans-tabac-procurez-vous-les-outils-de-la-campagne3>
107. Cespharm. Prise en charge de l'arrêt du tabac - Conseiller et informer - Rôle du pharmacien [Internet]. 2019 [cité 31 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/catalogue/Prise-en-charge-de-l-arret-du-tabac-conseiller-et-accompagner-role-du-pharmacien-brochure>
108. VIDAL. NICORETTE INHALEUR [Internet]. 2024 [cité 23 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/nicorette-inhaleur-20397.html>
109. PubChem. Bupropion [Internet]. 2026 [cité 25 janv 2026]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444>
110. VIDAL. ZYBAN LP 150 mg cp pellic LP [Internet]. 2025 [cité 25 janv 2026]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/zyban_lp_150_mg_cp_pellic_lp-18618.html
111. VIDAL. Tabagisme : sevrage - Traitements [Internet]. 2025 [cité 25 janv 2026]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/1442/tabagisme_sevrage/traitements#d68e649
112. PubChem. Varenicline [Internet]. 2026 [cité 25 janv 2026]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5310966>
113. VIDAL. CHAMPIX 0,5 mg et 1 mg cp pellic [Internet]. 2025 [cité 25 janv 2026]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/champix_0_5_mg_et_1_mg_cp_pellic-77434.html
114. Haute Autorité de Santé. Sevrage tabagique : des outils pour repérer et accompagner les patients [Internet]. 2019 [cité 28 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.has->

115. Cespharm. Fiche de suivi d'aide à l'arrêt du tabac [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/catalogue/Aide-a-l-arret-du-tabac-Fiche-de-suivi>
116. Ordre national des pharmaciens. Extension des compétences vaccinales : parution des textes officiels [Internet]. 2023 [cité 31 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/extension-des-competences-vaccinales-parution-des-textes-officiels>
117. Ministère de la Santé, de la Famille, de l'Autonomie et des Personnes handicapées. Le calendrier des vaccinations [Internet]. 2025 [cité 31 janv 2026]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
118. Lutter contre les effets indésirables des chimiothérapies anticancéreuses [Internet]. 2017 [cité 31 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/effets-indesirables-chimiotherapie-cancer.html>
119. VIDAL. Les effets indésirables des chimiothérapies sur le sang [Internet]. 2017 [cité 31 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/effets-indesirables-chimiotherapie-cancer/sang-anemie.html>
120. VIDAL. VIDAL [Internet]. 2017 [cité 31 janv 2026]. Les effets indésirables des chimiothérapies sur les pieds et les mains. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/effets-indesirables-chimiotherapie-cancer/pieds-mains.html>
121. VIDAL. VIDAL [Internet]. 2017 [cité 31 janv 2026]. Les effets indésirables des chimiothérapies sur les cheveux et les ongles. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/effets-indesirables-chimiotherapie-cancer/cheveux-ongles.html>
122. VIDAL. Les effets indésirables des chimiothérapies sur la peau et la bouche [Internet]. 2017 [cité 31 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/effets-indesirables-chimiotherapie-cancer/peau-bouche.html>
123. VIDAL. VIDAL [Internet]. 2017 [cité 31 janv 2026]. Les effets indésirables des chimiothérapies sur le tonus. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/effets-indesirables-chimiotherapie-cancer/tonus-fatigue.html>
124. Cancer. Effets indésirables de la radiothérapie [Internet]. 2015 [cité 31 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/parcours-de-soins/principaux-traitements/radiotherapie/effets-indesirables-de-la-radiotherapie>
125. VIDAL. ULTRA-LEVURE 200 mg gél [Internet]. 2025 [cité 31 janv 2026]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/ultra_levure_200_mg_gel-16997.html#indications

126. VIDAL. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 31 janv 2026]. Fluoropyrimidines : rechercher un déficit en DPD avant de commencer le traitement. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30412-fluoropyrimidines-rechercher-un-deficit-en-dpd-avant-de-commencer-le-traitement.html>

ANNEXES

Annexe I : Propriétés physiques du nickel et de ses composés

Nom Substance	Détails
Nickel	Formule Ni
	N° CAS 7440-02-0
	Etat Physique Solide
	Solubilité Insoluble dans l'eau (1,13 mg/L à 37 °C) et dans les solvants organiques Se dissout lentement dans les acides forts
	Masse molaire 58,69 g/mol
	Point de fusion 1455 °C
	Point d'ébullition 2730 °C
	Densité 8,9
	Pression de vapeur 133 Pa à 1810 °C
	Point d'éclair
	Température d'auto-inflammation
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)
Monoxyde de nickel	Formule NiO
	N° CAS 1313-99-1
	Etat Physique Solide
	Solubilité Pratiquement insoluble dans l'eau (1,1 mg/L à 20 °C) Se dissout dans les acides et dans l'ammoniaque
	Masse molaire 74,69 g/mol
	Point de fusion 1955 °C à 2090 °C
	Point d'ébullition
	Densité 6,67 à 7,45
	Pression de vapeur
	Point d'éclair
	Température d'auto-inflammation
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)
Dioxyde de nickel	Formule NiO₂
	N° CAS 12035-36-8
	Etat Physique Solide
	Solubilité Se décompose dans l'eau avec dégagement d'oxygène
	Masse molaire 90,71 g/mol
	Point de fusion
	Point d'ébullition
	Densité
	Pression de vapeur
	Point d'éclair
	Température d'auto-inflammation
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)
Trioxyde de nickel	Formule Ni₂O₃
	N° CAS 1314-06-3
	Etat Physique Solide
	Solubilité Insoluble dans l'eau Se dissout à chaud dans les acides forts
	Masse molaire 165,39 g/mol
	Point de fusion Se décompose en NiO et O₂ à partir de 600 °C
	Point d'ébullition
	Densité 4,84
	Pression de vapeur
	Point d'éclair
	Température d'auto-inflammation
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)

Carbonate de nickel	Formule	NiCO ₃
	N° CAS	3333-67-3
	Etat Physique	Solide
	Solubilité	Insoluble dans l'eau (0,093 g/L à 25 °C)
	Masse molaire	118,72 g/mol
	Point de fusion	Se décompose avant fusion
	Point d'ébullition	
	Densité	2,6
	Pression de vapeur	
	Point d'éclair	
	Température d'auto-inflammation	
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	
Dichlorure de nickel	Formule	NiCl ₂
	N° CAS	7718-54-9
	Etat Physique	Solide
	Solubilité	Soluble dans l'eau (642 g/L à 20 °C)
	Masse molaire	129,62 g/mol
	Point de fusion	973 °C à 1001 °C (avec sublimation et décomposition)
	Point d'ébullition	
	Densité	3,55
	Pression de vapeur	133,3 Pa à 671 °C
	Point d'éclair	
	Température d'auto-inflammation	
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	
Dichlorure de nickel, hexahydrate	Formule	NiCl ₂ · 6H ₂ O
	N° CAS	7791-20-0
	Etat Physique	Solide
	Solubilité	Très soluble dans l'eau (2540 g/L à 20 °C)
	Masse molaire	237,7 g/mol
	Point de fusion	
	Point d'ébullition	
	Densité	1,92
	Pression de vapeur	
	Point d'éclair	
	Température d'auto-inflammation	
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	
Dihydroxyde de nickel	Formule	Ni(OH) ₂
	N° CAS	12054-48-7
	Etat Physique	Solide
	Solubilité	Très peu soluble dans l'eau (0,13 g/L à 20 °C)
	Masse molaire	92,72 g/mol
	Point de fusion	200 °C à 230 °C (avec décomposition)
	Point d'ébullition	
	Densité	3,8 à 4,15
	Pression de vapeur	
	Point d'éclair	
	Température d'auto-inflammation	
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	

Dinitrate de nickel, hexahydrate	Formule	Ni(NO₃)₂ · 6H₂O
	N° CAS	13138-45-9
	Etat Physique	Solide
	Solubilité	Soluble dans l'eau (940 g/L à 20 °C)
	Masse molaire	290,8 g/mol
	Point de fusion	56 °C
	Point d'ébullition	136,7 °C (avec décomposition)
	Densité	2,05
	Pression de vapeur	0,003 Pa à 25 °C
	Point d'éclair	
	Température d'auto-inflammation	
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	
Disulfure de trinickel	Formule	Ni₃S₂
	N° CAS	12035-72-2
	Etat Physique	Solide
	Solubilité	Insoluble dans l'eau
	Masse molaire	240,26 g/mol
	Point de fusion	790 °C
	Point d'ébullition	
	Densité	5,82
	Pression de vapeur	
	Point d'éclair	
	Température d'auto-inflammation	
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	
Sulfate de nickel	Formule	NiSO₄
	N° CAS	7786-81-4
	Etat Physique	Solide
	Solubilité	Soluble dans l'eau (293 g/L à 20 °C)
	Masse molaire	154,75 g/mol
	Point de fusion	Se décompose à partir de 848 °C
	Point d'ébullition	
	Densité	3,68
	Pression de vapeur	
	Point d'éclair	
	Température d'auto-inflammation	
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	
Sulfate de nickel, hexahydrate	Formule	NiSO₄ · 6H₂O
	N° CAS	10101-97-0
	Etat Physique	Solide
	Solubilité	Soluble dans l'eau (625 g/L à 20 °C)
	Masse molaire	262,84 g/mol
	Point de fusion	> 53,3 °C
	Point d'ébullition	
	Densité	2,07
	Pression de vapeur	
	Point d'éclair	
	Température d'auto-inflammation	
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	

Sulfure de nickel	Formule	NiS
	N° CAS	11113-75-0
	Etat Physique	Solide
	Solubilité	Insoluble dans l'eau (0,0036 g/L à 18 °C)
	Masse molaire	90,75 g/mol
	Point de fusion	797 °C
	Point d'ébullition	
	Densité	5,5
	Pression de vapeur	
	Point d'éclair	
	Température d'auto-inflammation	
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	
Tétracarbonyle de nickel ou nickel carbonyle	Formule	Ni(CO) ₄
	N° CAS	13463-39-3
	Etat Physique	Liquide
	Solubilité	Peu soluble dans l'eau (1,8 g/L à 9,8 °C)
	Masse molaire	170,73 g/mol
	Point de fusion	-25 °C à -16 °C
	Point d'ébullition	43 °C
	Densité	1,32
	Pression de vapeur	42,5 kPa à 20 °C 63,7 kPa à 30 °C 92,9 kPa à 40 °C
	Point d'éclair	< -18 °C (coupelle fermée)
	Température d'auto-inflammation	35 à 60 °C
	Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 0,9 % à 2 % Limite supérieure : 34 %

Annexe II : Formulaire S6100b



N° 16130*01

DMP-PRE

DECLARATION DE MALADIE PROFESSIONNELLE

(Articles L.451-1, L.461-5, R.461-9, R.461-5, D.461-29 et D.491-1 du Code de la sécurité sociale)

LA VICTIME ENVOIE A SA CAISSE PRIMAIRE LES DEUX PREMIERS VOLETS ET CONSERVE LE TROISIEME

Première demande OUI ☐ NON ☐ si NON date de la première demande

LA VICTIME

N° d'immatriculation

Date de naissance

Nom et prénom
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage s'il y a lieu)

Adresse

Code postal Commune

N° de téléphone Courriel :

LE DECLARANT (à compléter si la victime est décédée)

Nom et prénom
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage s'il y a lieu)

Adresse

Code postal Commune

N° de téléphone Courriel :

Lien avec la victime

LA NATURE DE LA MALADIE (à compléter par la victime, si elle est décédée, par le déclarant)

Le(la) soussigné(e), déclare être atteint(e) de (ou que la victime est atteinte de) :

Pensez-vous que cette maladie est en rapport avec une exposition aux pesticides ? OUI ☐ NON ☐

LE DERNIER EMPLOYEUR (à compléter par la victime, si elle est décédée, par le déclarant)

Nom et prénom ou raison sociale de l'employeur :

Date d'embauche chez le dernier employeur :

Profession exercée chez le dernier employeur :

Adresse du site sur lequel vous travaillez :

Code postal Commune

N° de téléphone (facultatif)

N° SIRET de l'établissement
(disponible sur un bulletin de salaire)

LA DUREE DE L'EXPOSITION AU RISQUE (à compléter par la victime, si elle est décédée, par le déclarant)

Emplois qui, selon vous, pourraient être à l'origine de cette maladie

Emploi occupé	du	Période	au	Nom / adresse de l'employeur

(1) Joindre, autant que possible, la copie des certificats de travail correspondant à ces emplois.

Fait à
(à compléter par la victime ou le déclarant)

Signature

Date

Conformément au Règlement européen n°2016/679/UE du 27 avril 2016 et à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant auprès du Directeur de votre organisme d'assurance maladie ou de son délégué à la Protection des Données.
En cas de difficultés dans l'application de ces droits, vous pouvez introduire une réclamation auprès de la Commission nationale Informatique et Libertés.

DMP-PRE S6100c



tabac-info-service.fr

Quand on sait, c'est plus facile d'arrêter

ÉVALUATION DE LA MOTIVATION : TEST DE RICHMOND R ET AL

Aimeriez-vous arrêter de fumer si vous pouviez le faire facilement ?	Oui	1
	Non	0
Avez-vous réellement envie de cesser de fumer ?	Pas du tout	0
	Un peu	1
	Moyennement	2
	Beaucoup	3
Pensez-vous réussir à cesser de fumer dans les 2 semaines à venir ?	Non	0
	Peut-être	1
	Vraisemblablement	2
	Certainement	3
Pensez-vous être un ex-fumeur dans 6 mois ?	Non	0
	Peut-être	1
	Vraisemblablement	2
	Certainement	3
Total		

Richmond RJ, Kehoe LA, Webster IW. Multivariate models for predicting abstinence following interventions to stop smoking by general practitioners. *Addiction* 1993; 88 : 1127-35

SCORE ≥ 8 :

Bonne motivation.

SCORE 6-8 :

Motivation moyenne. Un soutien motivationnel peut être utile pour valoriser et augmenter les côtés positifs de l'arrêt.

SCORE ≤ 5 :

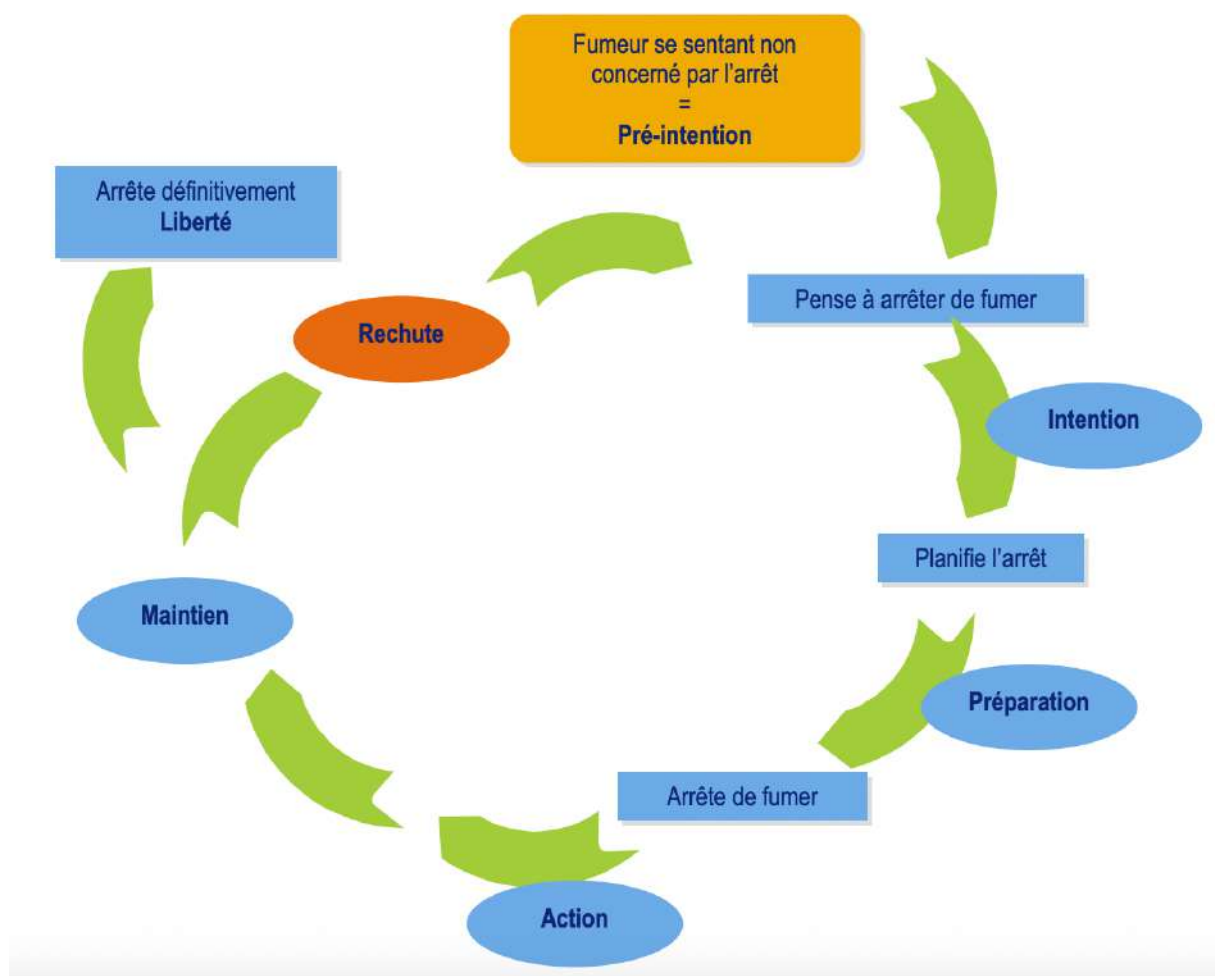
Motivation faible qui nécessite une aide motivationnelle et un soutien avant de démarrer le sevrage.

Tabac-info-service.fr est le site d'information et d'aide à l'arrêt du tabac du Ministère chargé de la Santé et de l'INPES.

Pour toute question sur l'arrêt du tabac et pour bénéficier d'un suivi personnalisé gratuit par un tabacologue, appelez le 39 89 *.

* 0,15 €/min depuis un poste fixe, du lundi au samedi de 8h à 20h.

Annexe IV : Modèle de Prochaska et DiClemente



Annexe V : Test de Fagerström simplifié

Test de Fagerström simplifié en deux questions

1. Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3
2. Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?

Moins de 5 minutes	3
6 à 30 minutes	2
31 à 60 minutes	1
Après plus d'1 heure	0

Interprétation selon les auteurs :

- 0-1 : pas de dépendance ;
- 2-3 : dépendance modérée ;
- 4-5-6 : dépendance forte.

Fiche de suivi d'aide à l'arrêt du tabac

 **NOM :** _____ **PRÉNOM :** _____
 **DATE D'INITIATION DU TRAITEMENT :** ____ / ____ / ____
 **TRAITEMENT :** _____

CACHET DU PHARMACIEN

0 = PAS DU TOUT
1 = LÉGER
2 = MOYEN
3 = EXTRÊME

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21
Pulsion à fumer																					
Irritabilité																					
Accès de colère																					
Agitation/nervosité																					
Anxiété																					
Tendance dépressive																					
Difficulté de concentration																					
Augmentation de l'appétit																					
Constipation																					
Troubles du sommeil																					
Activités de rêve																					
Nombre de cafés																					
Nombre de verres d'alcool																					
Nombre de cigarettes fumées																					
Nombre de gommes																					
Nombre de comprimés																					
Nombre de cartouches (inhalateur)																					
Recours au spray buccal (oui/non)																					

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : Rougeron

Prénom : Ombeline

Titre de la thèse : Cancers des cavités nasosinusiennes : Maladie professionnelle – Implication du Pharmacien

Mots-clés : Cancers des cavités nasosinusiennes, maladie professionnelle, pharmacien, prévention

Résumé :

Les cancers des cavités nasosinusiennes sont des cancers rares, dont le diagnostic est souvent tardif en raison d'une symptomatologie initiale peu spécifique et souvent banalisée. Cette détection tardive conduit à s'interroger sur le rôle du pharmacien dans le parcours de soin de ces patients.

Dans une première partie, nous aborderons les cancers nasosinusiens dans leur globalité. Nous développerons successivement les données épidémiologiques, leurs localisations anatomiques, leurs histologies ainsi que leurs physiopathologies. Nous traiterons également les modalités diagnostiques, les stratégies thérapeutiques envisageables ainsi que les modalités de suivi sur le long terme.

Dans une seconde partie, nous nous intéresserons plus spécifiquement aux cancers nasosinusiens reconnus comme maladies professionnelles, en y développant certaines expositions à risque ainsi que leurs cadres réglementaires. Nous analyserons ensuite le rôle du pharmacien aux différents niveaux de prévention : primaire, secondaire et tertiaire.

Membres du jury :

Président : Monsieur Jean Louis CAZIN, Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités en Pharmacologie et Pharmacie Clinique à l'UFR3S Pharmacie (Université de Lille), Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret (Centre de lutte contre le Cancer des Hauts de France), Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique

Assesseur : Monsieur Eric SERGHERAERT, Professeur des Universités – Législation et Déontologie pharmaceutique - Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame Cyrielle COUTURIER, Titulaire de la Pharmacie Esquermoise à Lille