



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2018

Thèse pour le diplôme d'état
de docteur en médecine

**Cancer du rein et facteurs de risques professionnels :
Etat des connaissances et analyse des cas déclarés en maladie
professionnelle dans les Hauts de France.**

Présentée et soutenue publiquement le 27/09/18 à 18 heures
au Pôle Formation

Par Pascaline Duval

JURY

Président :

Madame le Professeur Annie Sobaszek

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Arnauld Villers

Madame le docteur Maryse Herbecq

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Catherine Nisse

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLES DES ABRÉVIATIONS

AHS: Agricultural Health study

Anses: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BTP : Bâtiments et travaux publics

CCR : Carcinome à cellule rénale

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

CRRMP : Centre régional de reconnaissance en maladie professionnelle

FDR : Facteur de risque

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

HTA : Hypertension artérielle

HR : Hazard ratio

IC : Intervalle de confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LMNH : Lymphome malin non Hodgkinien

MP : Maladie Professionnelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

PERC : Perchloroéthylène

PFOA : Acide perfluorooctanoïque

REACH: Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals

RR: Risque Relatif

SMR: Ratio Standardisé de Mortalité

TCE: Trichloréthylène

TDM : Tomodensitométrie

TFE : Tétrafluoroéthylène

TP : Travaux Public

VHL : Van Hippel Lindeau

VLEP : Valeur Limite d'exposition professionnelle

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Etat actuel des connaissances	2
A. Généralités	2
1) Epidémiologie	2
2) Anatomopathologie	2
3) Diagnostic et dépistage	4
4) Pronostic	5
5) Classification TNM	6
6) Traitement	7
B. Les facteurs de risques	9
1) Les facteurs de risques individuels :	9
2) Les facteurs de risques environnementaux :	10
3) Les facteurs de risques professionnels	13
Analyse des dossiers soumis au CRRMP	61
A. Généralité et présentation du CRRMP	61
B. Matériels et Méthode	62
C. Résultats :	63
1) Description de la population étudiée.	63
2) Description des avis favorables	65
3) Comparatif de données selon l'avis du CRRMP	67
Discussion	80
1) Discussion concernant les résultats des risques individuels et extraprofessionnels	80
2) Discussion sur les résultats des risques professionnels	81
3) Discussion sur la méthodologie	86
4) Perspectives et Prévention	87
Conclusion	89

Bibliographie	90
Annexe	101

RÉSUMÉ:

Contexte : L'incidence du cancer du rein est en augmentation depuis ces dernières années. Les facteurs de risques personnels et professionnels connus sont le tabac, l'HTA, l'obésité, le trichloréthylène et les rayonnements gamma et alpha. D'autres facteurs de risques sont suspectés comme les fumées de soudage, l'arsenic, le cadmium etc... De nombreux articles ont été publiés sur le cancer du rein et les facteurs de risques professionnels, leurs résultats peuvent être divergents. Le cancer du rein peut être reconnu en maladie professionnelle au titre de l'alinéa 4 de l'article L461-1 du Code de la Sécurité Sociale, mais peu de demandes sont faites.

Matériels et Méthodes : Dans un premier temps, nous réaliserons une revue de la littérature des articles de PubMed en lien avec le cancer du rein et les facteurs de risques professionnels. Puis, nous réaliserons une analyse descriptive et rétrospective des dossiers de cancer du rein soumis au CRRMP des Hauts de France de 2005 à avril 2017. Les données administratives, médicales et professionnelles seront recueillies et analysés.

Résultats : Certains articles sont concordants avec les données du CIRC alors que d'autres sont divergents. Pour l'étude des dossiers soumis au CRRMP, 40 dossiers ont été analysés. La moyenne d'âge des salariés était de 57.6 ans et le sex-ratio homme/femme de 9/1. Sur ces 40 dossiers, 13 ont eu un avis favorable du CRRMP et sur ces 13 dossiers, 8 étaient en rapport avec une exposition au TCE. Les secteurs d'activité les plus à risque selon cette étude sont l'industrie chimique, la métallurgie/sidérurgie et l'industrie automobile.

Conclusion : Au total, l'analyse bibliographique a permis de faire un point sur les différents facteurs de risques professionnels. L'analyse des dossiers du CRRMP a mis en évidence que le TCE apparaît comme le facteur professionnel principal et qu'il existe une sous déclaration très probable des cas de cancer du rein en MP. Il serait intéressant d'une part de sensibiliser les médecins du travail aux facteurs de risques potentiels professionnels du cancer du rein et d'autre part de proposer aux professionnels de santé un questionnaire de repérage du TCE chez les patients atteints de cancer du rein afin d'orienter un plus grand nombre de salariés vers les démarches de reconnaissance en maladie professionnelle. Une étude des cas soumis au CRRMP au niveau national serait intéressante à réaliser.

INTRODUCTION

Selon Santé Publique France, il y a environ 14000 nouveaux cas de cancer du rein et 4700 décès par an pour les 2 sexes. C'est le 7ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 10ème chez la femme. L'incidence du cancer du rein est en augmentation ces dernières années. Le taux d'incidence en 2017 était de 16.2 pour 100000 personnes chez l'homme et de 6.7 pour 100000 pour la femme. Par ailleurs la mortalité est en baisse et le taux de survie à 5 ans augmente, il est de 67%. Les facteurs de risques individuels connus pour ce cancer sont le tabac (reconnu cancérigène du groupe 1 par le CIRC), l'obésité et l'hypertension artérielle.

Au niveau professionnel, le CIRC a défini des agents cancérogènes avérés (groupe 1) qui sont les rayons X, les rayons Gamma et le trichloréthylène. Il a également défini des agents cancérogènes mais avec des indications de preuve limitées chez l'homme, qui sont l'arsenic et ses composés minéraux, le cadmium et les composés du cadmium, les procédés d'impression, l'acide perfluorooctanoïque et les fumées de soudage.

De nombreux articles médicaux et de nombreuses études font état de liens entre différentes expositions professionnelles et la survenue de cancer du rein. Au vu du nombre important d'études, des résultats qui peuvent se contredire et de l'augmentation de l'incidence du cancer du rein, il nous a paru pertinent de faire une mise à jour de la bibliographie concernant le cancer du rein et les expositions professionnelles.

Le cancer du rein est une maladie qui n'est pas inscrite dans un tableau des maladies professionnelles. Afin d'obtenir une reconnaissance du caractère professionnelle de la maladie, les dossiers doivent être soumis au Comité Régional de Reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP). Devant la mise en évidence de certains facteurs de risques professionnels avérés pour le cancer du rein, il nous a paru intéressant d'analyser tous les dossiers soumis au CRRMP de la région des Hauts de France pour les cas de cancer du rein.

Le début de notre travail consistera, dans un premier temps, à faire un point général sur le cancer du rein. Dans un deuxième temps une revue de la littérature récente sur les facteurs de risques sera effectuée. Les articles seront analysés et classés par exposition. Dans un troisième temps, nous effectuerons une synthèse des cas de cancer du rein soumis au CRRMP de 2005 à avril 2017.

Enfin ces données seront analysées et confrontées entre elles et par rapport à la classification du CIRC.

ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

A. Généralités

1) Epidémiologie

Selon Santé Publique France le nombre de cas incident de cancer du rein en France en 2015 était estimé à 8885 cas pour les hommes et 4397 cas pour les femmes soit au total 13282 cas incidents en 2015 avec un ratio homme/femme à deux. (1). On remarque une augmentation de cette incidence car en 2017 Santé Publique France estimait à 14150 nouveaux cas par an et cette augmentation est visible depuis 1980. En effet, le taux standardisé de cancer du rein a augmenté de 2% par an chez les hommes et de 1.7% par an chez les femmes de 1980 à 2012 selon Santé Publique France (2).

Le cancer du rein est le troisième cancer le plus fréquent de l'appareil urogénital chez l'adulte, après ceux de la prostate et de la vessie. Il représente 3% des cancers solides de l'adulte et est la 6ème cause de décès par cancer dans les pays industrialisés (3).

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 67 ans chez les hommes et de 70 ans chez les femmes (4).

2) Anatomopathologie

Cinq types histologiques représentent à eux seuls 90% de l'ensemble des tumeurs rénales (malignes et bénignes). Il s'agit du carcinome à cellules claires (ou carcinome conventionnel), du carcinome chromophile, du carcinome papillaire et de deux tumeurs bénignes fréquentes représentées par l'angiomyolipome et l'oncocytome (5).

La classification anatomopathologique et génétique des tumeurs du rein a été détaillée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2016 (6) comme suit :

🔗 Tumeurs à cellules rénales

○ Bénignes

Adénome papillaire et oncocytome

○ Malignes

Carcinome à cellules claires, carcinome kystique multiloculaire à cellules claires, carcinome papillaire du rein, carcinome chromophile du rein, carcinome des tubes collecteurs, carcinome médullaire du rein, carcinome associé aux translocations MTF, carcinome associé

à la HLRCC, carcinome fusiforme tubuleux et mucineux, carcinome tubulo-kystique, carcinome lié à un déficit en succinate déshydrogénase, carcinome associé à la maladie kystique acquise et carcinome inclassé

🔗 **Tumeurs métanéphriques**

- Adénome métanéphrique, adénofibrome métanéphrique et tumeur stromale métanéphrique

🔗 **Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses**

- Néphrome kystique, tumeur mixte épithéliale et stromale, et sarcome synovial

🔗 **Tumeurs néphroblastiques**

- Restes néphrogéniques, néphroblastome

🔗 **Tumeurs neuro-endocrines**

- Tumeur carcinoïde, carcinome neuroendocrine, tumeur primitive de neuroectodermique, neuroblastome, et phéochromocytome

🔗 **Tumeurs mésenchymateuses**

Survenant principalement chez les enfants

- Sarcome à cellules claires, tumeur rhabdoïde, néphrome mésoblastique congénital et Tumeur rénale ossifiante des enfants

Survenant principalement chez les adultes

- Léiomyosarcome, angiosarcome, rhabdomyosarcome, histiocytofibrome malin, hémangiopéricytome, ostéosarcome, angiomyolipome, angiomyolipome épithélioïde, léiomyome, tumeur cellulaire juxta glomérulaire, tumeur cellulaire interstitielle réno-médullaire, schwannome, tumeur fibreuse solitaire, hémangiome, lymphangiome

• **Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes**

- Lymphome, leucémie et plasmocytome

• **Tumeurs germinales**

- Tératome et choriocarcinome

• **Tumeurs métastatiques**

3) Diagnostic et dépistage

Si le diagnostic de cancer du rein fait à un stade asymptomatique permet d'avoir un meilleur pronostic, la faible prévalence de cette maladie dans la population générale ne justifie pas la mise en place d'un dépistage systématique par échographie ou TDM (3).

Au niveau clinique, la triade hématurie, douleur et masse lombaire est rarement présente et est généralement associée à un stade avancé (7). Le symptôme urologique le plus fréquemment retrouvé est l'hématurie. Elle est macroscopique, totale et spontanée et doit alerter. Les signes généraux, non spécifiques mais souvent révélateurs sont l'asthénie, l'amaigrissement et l'anorexie. Ensuite, on peut retrouver des signes liés à une localisation secondaire, avec comme sites métastatiques les plus fréquemment retrouvés : les poumons, les ganglions, le foie, l'os, le cerveau et les surrénales. Enfin, on peut retrouver les signes cliniques en rapport avec un syndrome paranéoplasique comme l'hypercalcémie, l'hypertension artérielle, la polyglobulie, le syndrome de Stauffer, une fièvre au long cours, une anémie et un syndrome de Cushing (3).

Chez les sujets à risque génétique (maladie de Von Hippel-Lindau ou cancer rénale avant 45 ans) une recherche génétique en dépistage est nécessaire, avec un suivi régulier par échographie, TDM ou IRM.

Chez les sujets à risque acquis (insuffisants rénaux et transplantés rénaux), une surveillance annuelle par une échographie de leur rein restant est nécessaire.

4) Pronostic

Selon les Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU(6) les facteurs pronostiques du cancer du rein utilisés le plus souvent sont :

- ☒ Le performans status : de 0 (capable d'une activité identique à celle d'avant la maladie) à 4 (incapable de prendre soin de soi-même).
- ☒ Le score ECOG (idem au performans status).
- ☒ La classification TNM.
- ☒ Le grade de Furhman : il est basé sur la morphologie nucléaire en retenant l'aspect du noyau et la taille des nucléoles.
- ☒ La distinction entre sous-types histologiques (certains types cellulaires sont plus agressifs que d'autres).
- ☒ La recherche de micro-angio invasion (risque de récurrence de tumeur et pronostic moins bon lors de la présence d'une micro-angio invasion) (8).
- ☒ La nécrose tumorale et la composante sarcomatoïde et ou rhabdoïde.
- ☒ Les facteurs biologiques comme les polynucléaires neutrophiles, l'hémoglobine, les plaquettes, le LDH et la calcémie corrigée.

5) Classification TNM

Classification TNM

T – Tumeur primitive	<ul style="list-style-type: none"> • Tx La tumeur primitive non évaluable • T0 Tumeur primitive non retrouvée • T1 Tumeur limitée au rein ≤ 7 cm <ul style="list-style-type: none"> T1a Tumeur limitée au rein ≤ 4 cm de grand axe T1b Tumeur limitée au rein > 4 cm mais ≤ 7 cm • T2 Tumeur limitée au rein > 7 cm <ul style="list-style-type: none"> T2a Tumeur limitée au rein > 7 cm mais ≤ 10 cm T2b Tumeur limitée au rein > 10 cm • T3 Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux proche mais sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gérota homolatéral <ul style="list-style-type: none"> T3a Tumeur envahissant la veine rénale ou ses branches de division segmentaires, la graisse du sinus rénal ou péri-rénale mais n'atteignant pas la surrénale et ne dépassant pas le fascia de Gérota T3b Thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique T3c Thrombus dans la veine cave inférieure sus-diaphragmatique ou infiltration de sa paroi musculaire • T4 Tumeur infiltrant le fascia de Gérota et/ou envahissement par contiguïté la surrénale.
N – Envahissement des ganglions régionaux	<ul style="list-style-type: none"> • Nx les adénopathies ne peuvent être évaluées • N0 Pas de métastase ganglionnaire • N1 Atteinte ganglionnaire métastatique régionale
M – Métastase à distance	<ul style="list-style-type: none"> • Mx les métastases à distance ne peuvent être évaluées • M0 Pas d'atteinte métastatique à distance • M1 Atteinte métastatique à distance

Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU (6).

6) Traitement

a. Chirurgical

Pour les tumeurs localisées (stade T1 et T2 de la classification TNM) le traitement chirurgical est le traitement le plus efficace. La néphrectomie peut être partielle pour des tumeurs de moins de 7cm et totale au-delà de 7cm. Elle peut être élargie si la tumeur rentre en contact avec la surrenale. Pour les petites tumeurs inférieures à 4 cm, il est possible d'avoir un traitement moins invasif, soit par radiofréquence (rayonnements électromagnétiques non ionisants qui vont nécroser la tumeur), soit par cryoablation (congélation du tissu tumoral et au moment du réchauffement, ischémie de la zone traitée).

Pour les tumeurs localement avancées (de stade T3a à T4) mais non métastatiques, on propose l'exérèse la plus large possible dans un but curatif quand cela est possible. Pour les tumeurs T4, la survie est inférieure à 5% à 5 ans. Les lésions sont souvent incurables ou inextirpables, le plus souvent en raison de l'état général du patient (3).

b. Médical

Le cancer du rein est réfractaire aux chimiothérapies classiques. Les traitements par antiangiogéniques ne peuvent être administrés qu'aux patients ayant des métastases d'un carcinome rénal prouvé histologiquement (3).

Les antiangiogéniques vont s'attaquer à deux cibles, soit à la protéine de signalisation VEGF en la bloquant soit en s'attaquant aux protéines kinases en les inhibant.

Plusieurs molécules sont disponibles :

- Anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF : bevacizumab (Avastin®) ;
- Inhibiteurs des récepteurs du VEGF : sunitibib, pazopanib ;

Outre les antiangiogéniques, on peut aussi utiliser un inhibiteur de la protéine mThor. Cette protéine est une enzyme de la famille des sérine/thréonine kinases qui régule, entre autres, la prolifération et la croissance cellulaires. En inhibant l'activité de la protéine mTOR, ils empêchent la division des cellules cancéreuses, ralentissant ainsi la croissance et la propagation du cancer. Ces molécules sont temsirolimus (Torisel®) et l'évérolimus également

appelé RAD 001(Afinitor®). Il n'a pas été démontré qu'un traitement précoce améliorerait la survie (6).

Ils ont de nombreux effets indésirables (asthénie, diarrhée, syndrome main-pied, rashes, hypertension) et coûtent très cher.

B. Les facteurs de risques

1) Les facteurs de risques individuels :

Environ 2 à 3 % des cancers du rein, plus exactement des carcinomes à cellules rénales, sont en rapport avec une prédisposition génétique. Ces cancers sont dus à la transmission de certains gènes qui présentent des anomalies. Dans trois quarts des cas, c'est un gène situé sur le chromosome 3, nommé VHL, qui est en cause. Cette prédisposition génétique correspond à la maladie de Von Hippel-Lindau(9). D'autres gènes ont été identifiés par exemple ceux impliqués dans les formes familiales de carcinome papillaire (le proto-oncogène MET) ou le gène FHIT dans les CCR conventionnels, familiaux et non liés au VHL.

Ces **cancers héréditaires** présentent plusieurs caractéristiques :

- ☞ Ils apparaissent plus tôt que les autres cancers du rein, le plus souvent avant 30 ans ;
- ☞ Ils ont tendance à former plusieurs tumeurs dans le rein et à toucher les deux reins ;
- ☞ Ils sont souvent associés à d'autres tumeurs bénignes ou malignes qui se développent dans d'autres organes (9).

Le risque de cancer du rein est dix fois plus important chez les patients en insuffisance rénale terminale qui sont dialysés que dans la population générale (3).

Les patients transplantés rénaux sont plus susceptibles d'avoir un cancer du rein sur le rein natif que sur le rein transplanté. Le sur risque de cancer du rein est au moins identique à celui des patients dialysés, voire plus élevé (10).

L'hypertension artérielle est un des facteurs de risque individuel reconnu du cancer du rein. La plupart des études montrent une association avec le cancer du rein pour les HTA de longues dates et des études de cohorte montrent que plus la tension artérielle est élevée, plus il y a un risque de cancer du rein (11) (12).

On estime que **l'excès de poids corporel** est lié à plus de 40% des cancers du rein aux États-Unis et plus de 30% en Europe (13). Dans des études prospectives menées dans le monde entier, les personnes en surpoids et obèses présentent des risques élevés de cancer du rein, et ces risques augmentent avec l'augmentation de leur IMC (indice de masse corporelle). Le risque de développer un cancer du rein, augmente de 24% pour les hommes et 34% pour les femmes pour chaque augmentation de 5 kg / m² de l'IMC (14).

Dans plusieurs études, **le diabète de type 2**, est associé à l'augmentation du risque de cancer du rein. Une méta analyse récente de 2018, a cherché à démontrer un lien entre le risque de développer un cancer rein et le diabétique de type 1. Pour le cancer du rein, 8 études ont été analysées et l'OR poolé pour ces études est de 1.37 avec IC 95% (1.23-1.52) (15). Il est à noter que le rôle du diabète, indépendamment lié à l'obésité et à l'hypertension artérielle, n'a pas été démontré de manière concluante (16).

Il existe aussi un rôle des **facteurs hormonaux**. En effet, une étude de cohorte canadienne en 2007 a mis en évidence une augmentation du risque de cancer du rein avec le nombre de grossesses (17). Cependant, dans cette étude, il n'a pas été retrouvé de lien entre la prise d'une contraception ou d'un traitement hormonal substitutif et l'apparition du cancer du rein (17). Par rapport aux femmes nullipares, le risque est augmenté de 40% à 90% chez les femmes qui ont accouché et ce risque augmente avec le nombre croissant de naissances (18) (19). Une étude plus récente de 2018 de Kabra et al, a voulu savoir si le récepteur aux androgènes pourrait réduire le développement du cancer du rein. Les résultats montrent que la prise d'anti-androgène ou de contraception orale n'était pas liée à une diminution de l'incidence du cancer du rein (20).

2) Les facteurs de risques environnementaux :

Le tabac est un facteur de risque avéré de cancer du rein (CIRC 2004). Le risque de développer un cancer du rein est augmenté de 50% chez le fumeur et de 20% chez la fumeuse par rapport aux non-fumeurs. Et ce risque augmente avec la durée et le nombre de cigarettes fumées. La revue de littérature de Hunt de 2005, prenant en compte 26 études, montre que les fumeurs qui avaient fumé de 1 à 9, 10 à 20 ou 21 cigarettes et plus avaient un RR de 1,60 (IC 95% = 1,21-2,12), 1,83 (IC 95% = 1,30-2,57) ou 2,03 (IC 95% = 1,51-2,74), respectivement. Pour les femmes, les risques relatifs étaient de 0,98 (IC 95% = 0,71-1,35), 1,38 (IC 95% = 0,90-2,11), soit 1,58 (IC 95% = 1,14-2,20), respectivement. De plus, cette étude nous montre que l'arrêt du tabac après 10 ans, va diminuer significativement le risque de développer un cancer du rein chez les hommes avec un RR à 1.75 (IC 95% :1.41-2.18) (21). Une méta analyse récente de 2016 de Cumberbatch et al, a mis en évidence un risque relatif poolé de 1.29 (1.14-1.46) concernant le risque de développer un cancer du rein en étant fumeur (aussi bien homme que femme) et ce risque diminue également avec l'arrêt du tabac (22). Concernant le tabagisme passif, une méta analyse de Lee et al de 2016 a mis en évidence un risque relatif poolé de 1.33 (1.04-1.70). Cependant, cette méta analyse ne prenait en compte

que 4 études en rapport avec le cancer du rein. L'effectif est donc faible et davantage de preuve sont nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions définitives (23).

Une alimentation riche en légumes et fruits est dans certaines études de cohorte un facteur protecteur du cancer du rein (24). Plus récemment, en 2018 dans une étude cas/témoins il a été mis en évidence qu'une consommation d'antioxydants (bêta-carotène, vitamine micronutriments) était inversement lié à un risque de cancer du rein (25). Cependant dans d'autres études le lien n'est pas démontré (26) (27) (28). Le bénéfice des antioxydants dans la prévention du cancer du rein n'est donc pas avéré pour le moment. On retrouve une étude suédoise qui met en lien la consommation de poisson gras chez les femmes et une diminution du risque de survenue de cancer du rein (29). En effet l'huile de poisson est riche en acide docosahexaénoïque et en acide icosapentaénoïque qui vont réduire le profil invasif des cellules malignes rénales et supprimer la réponse néo vasculaire chez des souris greffées avec des reins humains (30) (31).

La consommation d'**alcool**, de manière modérée, serait un facteur protecteur du cancer du rein dans certaines études de cohorte, bien que l'association ne soit pas statistiquement significative, sauf dans les sous-groupes après appariement sur l'âge et l'IMC (32) (33). Cette association a été retrouvée avec tous les types de boissons alcoolisées (bière, vin, alcools forts). Dans une analyse poolée, prenant en compte 12 études prospectives, on note une réduction du risque de cancer du rein de 28% de manière significative chez des personnes buvant 15g/jour d'alcool (environ 1 verre et demi) (34).

L'activité physique peut réduire le risque de cancer du rein en diminuant l'obésité, la pression artérielle et la résistance à l'insuline. En effet, dans une revue de la littérature de 2013 prenant en compte 19 études de cohorte et de cas/témoins, il est mis en évidence une diminution statistiquement significative de 12% du risque de cancer du rein lors de la pratique d'une activité physique régulière (35).

Les facteurs de risque connus sont l'obésité, le tabagisme et l'hypertension, mais les autres facteurs n'ont pas été confirmés par des études prospectives. En 2013, Macleod et al ont utilisé une cohorte prospective pour valider les facteurs de risque de cancer du rein établis et pour évaluer des facteurs de risque plus controversés. La cohorte comprend une population de Washington de 77260 personnes âgés de 50 à 76 ans qui devait remplir un questionnaire sur leur santé, leur mode de vie et leur travail. Cette cohorte a été suivie de 2000 à 2009. En tout 249 cas de cancer du rein incident ont été inclus. Les résultats après ajustement sur l'âge, le

sexe et les différents facteurs de risques entre eux, retrouvent de manière significative, un lien entre cancer du rein et IMC>35, cancer du rein et tabagisme > à 22.5 paquets/années, cancer du rein et une HTA, cancer du rein et une maladie chronique rénale et enfin, cancer du rein et une hépatite virale (pas de notion sur le virus). Cependant, il n'a pas été trouvé de lien statistiquement significatif avec la consommation d'alcool, de fruits ou de légumes. (Cf. tableau 1). Ces résultats peuvent être sujets à caution puisque les données sont recueillies par auto-questionnaire. Aucune donnée n'est donc validée du point de vue médical. De plus en ce qui concerne l'hépatite virale, on ne possède pas de renseignement sur la nature du virus (36).

Tableau 1 : Les facteurs de risques individuels selon l'étude de Macleod et al. de 2013. (36)

Les Facteurs de Risques	Rapport de risque avec IC à 95%
IMC de 30-34	1.20 (0.81-1.78)
IMC > 35	1.71 (1.06-2.79)
Tabac de 22.5 à 37.5 PA	1.67 (1.16-2.42)
Tabac > 37.5 PA	1.58 (1.09-2.29)
Alcool +3 verres/jour	0.69 (0.43-1.11)
Fruits 3/jour	1.02 (0.71-1.46)
Légumes 3/jour	0.76 (0.52-1.11)
HTA	1.70 (1.30-2.22)
Diabète	1.39 (0.92-2.09)
Maladie chronique rénale	2.58 (1.21-5.50)
Hépatite virale	1.80 (1.03-3.14)

On retrouve à peu près les mêmes résultats dans une étude de cohorte prospective en Islande sur les facteurs de risques de cancer du rein aussi bien individuels que professionnels. Cette cohorte a inclus 18840 hommes et femmes nés entre 1907 et 1935. Les auteurs ont recherché tous les cas incidents de cancer du rein de 1971 à 2005. En tout, 225 cas de cancer du rein ont été recensés. Après analyse de ces cas et ajustements sur les facteurs de risques connus (sexe, HTA, IMC, tabac et maladie rénale), les résultats sont concordants avec ceux de l'étude précédente sauf pour le tabac qui n'apparaît pas comme un FDR statistiquement significatif. L'explication donnée par les auteurs est que le nombre de fumeurs dans les années 60 était tellement important que la comparaison avec les non-fumeurs n'était pas significative. Au niveau professionnel, cette étude met en avant un lien significatif entre le cancer du rein et le travail de peintre (HR à 2.97 (.31-6.74), les mécaniciens en aérospatial (HR à 4.51 (1.11-18.2) et la construction de navire (HR à 2.03 (1.06-3.87)) (37).

Ces différents facteurs de risques professionnels seront étudiés dans le paragraphe suivant.

3) Les facteurs de risques professionnels

Le cancer du rein ne figure pas dans les tableaux des maladies professionnelles en France. Cependant plusieurs études ont cherché à mettre en évidence le lien entre certaines expositions professionnelles et cette localisation de cancer.

a. Les métaux :

Le plomb et ses dérivés inorganiques ne sont pas classés par le CIRC cependant les salariés exposés au plomb peuvent présenter lors d'exposition chronique une néphropathie tubulo interstitielle.

Tout d'abord en 2000, Steenland et al ont voulu chercher un lien entre l'apparition de cancer et l'exposition au plomb. Ils ont fait une méta analyse des articles avant 2000. Au total, 8 études concernant la mortalité et l'incidence de cancer chez des travailleurs fortement exposés au plomb ont été analysées. Les résultats ont montré que le risque relatif de cancer du rein chez les sujets exposés au plomb était de 1.01 (0.72-1.42) soit non significatif (38).

Egalement en 2000, l'étude de Pesh B et al cas/témoins multicentrique met en évidence un sur risque de cancer du rein chez les femmes exposées au plomb avec un OR à 2.6 (1.2-5.5) (39).

Un peu plus tard, en 2001, Englyst et al ont examiné des cohortes de salariés exposés au plomb, à l'arsenic et au nickel de 1928 à 1979, les résultats n'étaient pas significatifs (40). De même qu'en 2007, l'étude cas témoins de MC Rousseau qui a étudié les cas de cancer du rein chez des sujets exposés de Montréal de 1979 à 1985 était également non significative (41).

Une étude cas-témoins multicentrique de P.Boffeta et al en 2011 a analysé la relation entre exposition professionnelle à l'arsenic, au chrome, au cadmium, au plomb et au nickel et la survenue de carcinome à cellule rénales chez 1097 cas et 1476 témoins. Cette étude montrait un excès de risque pour l'exposition au plomb avec un OR à 1.55 (IC95% :1.09-2.21). Cependant elle n'a pas pu mettre en évidence une relation dose-effet (42).

Une étude de cohorte de S.Ilychova et al de 2012, a étudié la relation entre l'exposition au plomb dans le domaine de l'imprimerie et la mortalité par cancer chez 1423 hommes et 3102 femmes. A l'échelle de toute la cohorte, on ne trouve pas de surmortalité liée au cancer du rein. Cependant, on note que chez des salariés fortement exposés au plomb sur une période de plus de 10 ans, il existe une surmortalité avec un SMR (ratio standardisé de mortalité) de 2.12 (IC95% : 1.10-4.07) (43).

En 2014, Chowdhury et al, ont évalué l'exposition au plomb et la mortalité sur les données de 11 états des Etats-Unis participant au programme du National Institute of Occupational Safety and Health. Au total, 58368 hommes travaillant essentiellement dans la métallurgie, la construction, et l'industrie manufacturière ont été analysés avec leur plombémie (plombémie divisée en 4 catégories, de la plus basse à la plus élevée). Le SMR global n'était pas significatif tout comme le SMR avec la plombémie la plus élevée ($>40\mu\text{g/dl}$) (44).

En 2015, McElvenny et al, ont suivi la mortalité de 9122 travailleurs de Grande Bretagne de 1975 à 2011. Ces sujets travaillaient essentiellement dans des entreprises de fabrication de batteries industrielles, la construction et la réparation navale et dans la métallurgie. Les résultats concernant la mortalité liée au cancer du rein n'ont pas été significatifs avec une SMR à 130 (91-186) (45).

Plus récemment en mai 2017, Steenland a cherché à savoir si le plomb était vraiment cancérigène pour l'homme ou s'il était juste associé à une augmentation de pression artérielle et à des lésions rénales par une grande étude de mortalité en utilisant 3 cohortes de travailleurs exposés au plomb : une aux Etats-Unis, une en Finlande et une en Angleterre, soit en tout 88000 travailleurs. Le suivi s'est fait de 13 à 36 ans en fonction des cohortes. Sur les 14000 décès survenus, 3881 étaient dus à des cancers. La plombémie moyenne retrouvée chez ces travailleurs était de $260\mu\text{g/L}$. Pour les travailleurs qui avaient des taux de plombémie supérieurs à $400\mu\text{g/l}$, l'étude n'a pas retrouvé de sur risque de mortalité par cancer du rein ou par maladie rénale chronique (46).

Au total, on trouve de nombreuses études sur l'exposition professionnelle au plomb. Les études se contredisent, les données actuelles sont insuffisantes pour conclure à l'existence d'un lien entre le cancer du rein et l'exposition au plomb.

Tableau 2 : Articles en rapport avec une exposition professionnelle au plomb.

Lead and Cancer in Humans: Where Are We Now? Steenland et al, 2000	Méta analyse	8 études : 3 Américaines, 1 Finlandaise, 2 Suisses, 1 Italienne et 1 Anglaise.	Etudes concernant des travailleurs en fonderie et en entreprise fabricant des batteries en plomb. Le RR combiné est de 1.01 avec IC 95% (0.72-1.42).	Pas de significativité.
Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent specific results from a case control study in Germany Pesch et al, 2000	Etude cas/témoins multicentrique (5 centres) en Allemagne de 1991 à 1995.	En tout 935 cas de cancer à cellules rénales et 4298 témoins.	Les entreprises de chimie, de caoutchouc et les imprimeries sont associées au risque de cancer du rein avec respectivement OR à 3.1 (1.2-7.9), OR à 4.3 (1.1-17.4) et OR à 3.5 (1.1-11.2) et pour l'exposition au plomb, il y a un lien significatif à 2.6 (1.2-5.5) pour une exposition substantielle chez les femmes.	Il semble exister un sur risque chez les femmes exposées au plomb.
Lung cancer risks among lead smelter workers also exposed to arsenic. V. Englyst and al, 2001	Etude de cohorte rétrospective de 1958 à 1987 chez des travailleurs en fonderie.	2 cohortes, 1 de 710 travailleurs exposés au plomb, à l'arsenic et au nickel et une autre cohorte de 383 travailleurs exposés exclusivement au plomb.	Les résultats élargis pour le cancer du rein montrent que pour la cohorte 1 le SIR est de 0.9 (0.1-3.2) et pour la cohorte 2 le SIR est de 1.3 (0.03-7.2).	Les résultats ne sont pas significatifs.
Occupational exposure to lead compounds and risk of cancer among men: a population-based case control study MC Rousseau, 2007	Etude cas/témoins à Montréal de 1979 à 1985.	En tout, 3730 cas de cancer, dont 177 cancers du rein et 533 témoins. Des hommes de 35 à 70 ans, questionnés sur leur style de vie et leur travail.	Pour le cancer du rein chez les sujets exposés (vs pop) les OR sont de 2.3 (0.8-6.7) pour le plomb organique, de 1.0 (0.6-1.7) pour le plomb inorganique.	Les résultats ne sont pas significatifs.
Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma : a case control study from central and Eastern Europe Boffetta et al, 2011	Etude cas/témoins multicentrique de 1999 à 2003.	1097 cas atteint de carcinome à cellule rénale et 1476 témoins. Population travaillant essentiellement comme peintre, mécaniciens et opérateur sur machine en industries.	Pour l'exposition au plomb, on retrouve un OR à 1.55 (IC95% 1.09-2.21) donc un lien entre cancer du rein et exposition au plomb. Ajustement sur le sexe, l'âge, le lieu de vie, le tabac, l'HTA et l'IMC.	Résultats significatifs mais pas de relation dose effet.

<p>Cancer mortality among female and male workers occupationally exposed to inorganic lead in the printing industry. Llychova et al, 2012</p>	<p>Etude de cohorte de 1979 à 2003</p>	<p>Cohorte de 1423 hommes et 3102 femmes travaillant à Moscou pendant au moins 2 ans dans des imprimeries.</p>	<p>A l'échelle de toute la cohorte, il n'y a pas eu de sur risque de cancer du rein mis en évidence. En revanche, les analyses en fonction de l'importance de l'exposition montrent que pour une exposition importante (>30 unités-années soit une exposition forte plus de 10 ans) le SMR est de 2.12 (1.10-4.07).</p>	<p>Cet article est en faveur d'un sur risque de cancer du rein en cas de forte exposition au plomb.</p>
<p>Mortality among participants in a lead surveillance program. Chowdhury et al, 2014</p>	<p>Etude de cohorte de 1987 à 2012</p>	<p>11 états des États-Unis, 58368 hommes avec des taux de plombémie allant de 0 à plus de 40µg/dl, travaillant en métallurgie, dans la construction et la manufacture.</p>	<p>Le SMR global (tout taux de plombémie confondu) pour le rein est de 0.69 (0.46-1.00) et pour le taux de plombémie le plus élevé (>40µg/dl) le SMR est de 0.72 (0.33-1.37).</p>	<p>Pas de significativité.</p>
<p>Mortality of a cohort of workers in Great Britain with blood lead measurements. McElvenny et al, 2015</p>	<p>Etude de cohorte de 1975 à 2011.</p>	<p>En tout 9122 salariés de Grande Bretagne travaillant dans la fabrication de batterie industrielle, le secteur naval et la métallurgie.</p>	<p>Pour le cancer du rein le SMR était de 130 avec un intervalle de 91 à 186.</p>	<p>Les résultats ne sont pas significatifs.</p>
<p>A cohort mortality study of lead-exposed workers in the USA, Finland and the UK Kyle Steenland et al. 2017</p>	<p>Etude de cohorte sur des travailleurs exposés au plomb et suivie de la mortalité.</p>	<p>3 cohortes : une américaine, une finlandaise et une anglaise, en tous 88000 travailleurs suivis pendant 36 ans avec leurs relevés de plombémie. Analyse des cas de décès en fonction des plombémies.</p>	<p>Sur les 88000 travailleurs, 96% d'hommes, plus de 14000 décès dont 3881 par cancer. Pour le cancer du rein et pour une plombémie supérieure à 400µg/l, on retrouve un SMR à 0.73 avec IC 95% (0.46-0.97).</p>	<p>Les résultats ne montrent pas de sur risque de développer un cancer du rein lors d'une exposition importante au plomb.</p>

Le cadmium est considéré comme carcinogène avec des indications limitées pour le rein depuis 2009.

Une méta-analyse récente de 2015 de Song et al, a analysé 9 études (4 européennes, 4 américaines et 1 multicentrique) 8 sont des études cas/témoins et la dernière est une étude de cohorte. De cette méta analyse il en ressort que 8 des études ont mis en évidence un lien entre l'exposition professionnelle au cadmium et le risque de développer un cancer du rein. Le RR combiné de cette méta analyse était de 1.47 avec un IC à 95% (1.26-1.71), cet excès de risques porte sur les populations dont l'exposition professionnelle est la plus élevée (47). Cependant, en prenant une à une ces études, on se rend compte que les résultats ne sont pas significatifs pour toutes. En effet, pour l'étude cas/ témoins de Boffeta et al de 2011, l'OR est à 1.4 avec IC à 95% (0.69-2.85) (42) ou alors celle de Mc Credi et al qui portait sur 636 cas et 523 témoins retrouvait un RR à 1.13 (IC95% 0.45-2.82) pour les cancers à cellules rénales et un RR à 2.59 (IC95% 0.73-9.17) pour les cancers à cellules transitionnelles(48) . Deux autres études sont à la limite de la significativité, celle de Mandel JS et al une étude cas/témoins qui retrouve un OR à 2 (IC95% 1.01-3.95) (49) et l'étude cas/témoins de Kolonel et al de 1976 qui évoquait un risque relatif de 2.6 (0.99-6.34) de développer un cancer du rein pour une exposition professionnelle au cadmium (50). Par contre une étude est effectivement en faveur d'un sur risque mais pour des expositions fortes et de longue durée , celle de Pesch et al , qui ont mis en évidence dans leur étude cas/témoins multicentrique un OR à 1.4 (IC95%1.17-1.87)(39). La dernière étude, celle de Garcia-Esquinas et al, une étude de cohorte prospective, se base sur une population non exposée de manière professionnelle au cadmium mais exposée à la pollution environnementale. Ces résultats ne trouvent pas de lien significatif entre cancer du rein et exposition environnementale cadmium (51).

Au total, les preuves restent limitées. Les études vont dans le sens d'une tendance à l'augmentation de risque pour une forte exposition au cadmium mais on ne peut encore établir sur un lien certain entre l'exposition au cadmium et le cancer du rein.

Tableau 3 : Articles en rapport avec une exposition professionnelle au cadmium.

Association of cadmium with renal cancer Kolonel et al, 1976	Etude cas/témoins de 1957 à 1964 aux Etats-Unis	En tout, 64 cas de cancer du rein contre 197 témoins. Les patients ont été interrogés sur leur profession, leur alimentation et sur le tabac. Exclusivement des hommes de 50 à 79 ans.	On retrouve un risque relatif de 2.6 pour une exposition professionnelle au cadmium et un risque relatif de 4.4 pour une co-exposition cadmium+tabac, cependant, pas d'intervalle de confiance. Par ailleurs, la moyenne des hommes ayant un cancer du rein et exposés au cadmium est de 17.2% alors que chez les témoins seulement 7.7% sont exposés.	Pas d'intervalle de confiance, on ne peut donc conclure à un sur risque, cependant le pourcentage d'exposition des hommes ayant un cancer du rein au cadmium est plus importante que les hommes sans cancer.
Risk factors for kidney cancer in New South Wales. Mc Credi et al, 1993	Etude cas/témoins prenant tous les cas incidents de cancer du rein de 1989 à 1990	En tout 489 cancer à cellules rénales et 147 cancers à cellules transitionnelles ont été examinés vs 523 témoins. Les cas travaillaient essentiellement dans la métallurgie, comme soudeur, dans la cokerie ou comme opérateur machine en contact avec des solvants, de l'amiante, des huiles de coupe, des métaux dont le cadmium et des produits phytosanitaires.	Pour l'exposition au cadmium, le risque relatif de cancer à cellules rénales est de 1.13 (0.45-2.82) et le RR pour le cancer à cellules transitionnelles est de 2.59 (0.73-9.17).	Les résultats ne sont pas significatifs.
International renal-cell cancer study. IV. Occupation. Mandel JS et al, 1995	Etude cas/témoins, multicentrique (Australie, Danemark, Allemagne, Suisse et USA)	En tout, 1732 cas et 2309 témoins, travaillant surtout dans les hauts fourneaux, en cokerie et dans l'industrie du fer et de l'acier.	Pour l'exposition au cadmium le RR est de 2,0; IC à 95% (1,0-3,9).	Résultat à la limite de la significativité.
Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent specific results from a case control study in Germany Pesch et al, 2000	Etude cas/témoins multicentrique (5 centres) en Allemagne de 1991 à 1995	En tout 935 cas de cancer à cellules rénales et 4298 témoins.	Pour le cadmium et ses dérivés, il existe des résultats significatifs avec un OR à 1.5 (1.0-2.3) pour les hommes et un OR à 2.6 (1.2-5.5) pour les femmes pour des fortes expositions.	Cet article est en faveur d'un lien entre exposition au cadmium (forte) et cancer du rein en particulier chez la femme.

<p>Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case control study from central and Eastern Europe Boffetta et al, 2011</p>	<p>Etude cas/témoins multicentrique de 1999 à 2003.</p>	<p>1097 cas atteint de carcinome à cellule rénale et 1476 témoins. Population travaillant essentiellement comme peintre, mécaniciens et opérateur sur machine en industries.</p>	<p>Pour l'exposition au cadmium, on retrouve un OR à 1.4 avec IC 95% (0.69-2.85). Pas de relation dose-effet mise en évidence.</p>	<p>Les résultats ne sont pas significatifs pour le cancer du rein et l'exposition au cadmium.</p>
<p>Cadmium Exposure and Cancer Mortality in a Prospective Cohort: The Strong Heart Study Garcia-E et al, 2014.</p>	<p>Etude de cohorte prospective, qui évalue l'association entre exposition à long terme au Cd et mortalité par cancer chez les Indiens d'Amérique qui ont participé à l'étude Strong Heart Study en 1989-1991.</p>	<p>3 792 hommes et femmes âgés de 45 à 74 ans qui ont été suivis jusqu'à 20 ans. Mesure du cadmium urinaire et surveillance annuelle de la mortalité par cancer.</p>	<p>Pour le cadmium et le cancer du rein le rapport de risque ajusté est de 1.15 avec IC 95% (0.58-2.31).</p>	<p>Résultat non significatif, cependant petite population de cas de cancer du rein.</p>
<p>Association between cadmium exposure and renal cancer risk: a meta-analysis of observational studies. Ju kun Song, 2015</p>	<p>Revue de 9 articles, 8 sont des études cas/témoins et une étude de cohorte. Etudes datant de 1976 à 2014.</p>	<p>Ces articles étudient aussi bien les hommes que les femmes, 6 de ses études ont eu un ajustement sur l'âge, le sexe, et la fumée de tabac, 3 non pas été ajustés sur ces critères.</p>	<p>Pour cette méta-analyse, il existe un lien entre cancer du rein et exposition professionnelle au cadmium. Le méta OR est de 1.47 (1.27-1.71) pour des fortes expositions.</p>	<p>2 études sur 9 retrouvent un lien entre exposition professionnelle au cadmium et cancer du rein.</p>

L'arsenic et ses dérivés sont considérés comme cancérigènes certains pour l'homme (groupe 1) par le CIRC en 2012, pour le poumon, la peau et la vessie et avec des indications limitées pour le rein, le foie et la prostate (52).

Une étude de 1995 de P E Enterline et al, met à jour une étude préexistante sur l'exposition à l'arsenic et le cancer du poumon. Cette première étude, comptait 2802 hommes ayant travaillé en fonderie de cuivre. Ils ont été suivis de 1941 à 1976 (53). La nouvelle étude a poursuivi le suivi jusqu'en 1986. Et cette poursuite a permis de mettre en évidence pour le cancer du rein, une relation positive avec une exposition professionnelle à l'arsenic. En effet, on remarque qu'après plus de 20 ans on a un SMR (taux de mortalité standardisé) à 175.9. On a donc une sur mortalité importante, cependant ce résultat n'est pas significatif (54).

En 2001, V.Englyst et al ont publié une étude de cohorte rétrospective sur des travailleurs exposés au plomb et aussi à l'arsenic. Le cancer du poumon était étudié en premier lieu, mais le cancer du rein a également été pris en compte. Ils ont étudié 2 sous cohortes, la sous cohorte 1 de 710 salariés exposés au nickel, à l'arsenic et au plomb et la sous cohorte 2 de 383 salariés exposés seulement au plomb. Pour le cancer du rein et l'exposition à l'arsenic, dans la sous cohorte 1, on trouve un SIR de 0.9 avec IC 95%(0.1-3.1) donc non significatif (40).

En 2011, P. Boffeta et al ont publié une étude cas témoins portant sur 1097 cas atteints d'un cancer du rein et 1476 témoins. Ils ont analysé la relation entre cancer du rein et exposition à certains métaux dont l'arsenic. Les résultats pour l'arsenic ne sont pas significatifs avec un OR à 0.96 IC 95% (0.45-2.04) (42).

Au total, le CIRC indique un lien entre l'arsenic et le risque de survenue du cancer du rein avec des indications limitées. Cependant, il se base sur des études concernant la population générale et la consommation de l'eau contaminée par l'arsenic (52). Pour ce qui est de l'exposition professionnelle, on retrouve peu d'études et les excès de risque ne sont pas significatifs.

Tableau 4 : Articles en rapport avec une exposition professionnelle à l'arsenic.

Cancer related to exposure to arsenic at a copper smelter Enterline et al, 1995	Etude de cohorte rétrospective de 1941 à 1986.	2802 salariés d'une fonderie de cuivre.	Concernant le cancer du rein, le SMR est de 163.5 sur la cohorte entière et de 175.9 pour les expositions de plus de 20 ans. Le SMR est faiblement significatif ($p < 0.05$) pour une exposition, cumulée de $20000 \mu\text{g}/\text{m}^3\text{y}$.	Sur risque de décès par cancer du rein faiblement significatif pour une forte exposition à l'arsenic, sans relation dose effet retrouvée.
Lung cancer risks among lead smelter workers also exposed to arsenic. V.Englyst et al, 2001	Etude de cohorte rétrospective de 1958 à 1987 chez des travailleurs en fonderie.	2 cohortes, 1 de 710 travailleurs exposés au plomb, à l'arsenic et au nickel et une autre cohorte de 383 travailleurs exposés exclusivement au plomb.	Les résultats élargis pour le cancer du rein montrent que pour la cohorte 1 le SIR est de 0.9 (0.1-3.2) et pour la cohorte 2 le SIR est de 1.3 (0.03-7.2).	Les résultats ne sont pas significatifs, de plus, l'exposition à l'arsenic est mal définis donc non exploitable.
Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case control study from central and Eastern Europe Boffetta et al, 2011	Etude cas/témoins multicentrique de 1999 à 2003.	1097 cas atteint de carcinome à cellule rénale et 1476 témoins. Population travaillant essentiellement comme peintre, mécaniciens et opérateur sur machine en industries.	Pour l'exposition à l'arsenic, l'OR est à 0.96 avec IC à 95% (0.45-2.014).	Résultats non significatifs pour l'arsenic.

b. Les solvants :

Le trichloréthylène (TCE), est considéré cancérigène avéré pour l'homme pour le rein par le CIRC en 2012. C'est l'un des solvants halogénés les plus utilisés et les plus répandus. Il est utilisé comme dégraissant pour les métaux après usinage, comme solvant d'huiles et de peintures et est aussi utilisé dans l'industrie du caoutchouc.

Tout d'abord on peut citer l'étude de Wartenberg de 2000, qui est une revue de la littérature qui rassemble plus de 80 publications portant sur l'épidémiologie des cancers parmi les personnes exposées au TCE. Dans ces 80 publications, on retrouve 28 études de cohortes, 43 études cas/témoins, 15 études basées sur la communauté (intoxication par eau contaminée) et 3 séries de cas rapportés. Les études de cohortes ont été classées en 3 niveaux de rigueurs (niveau 1 pour les plus rigoureuses au niveau 3 pour les moins rigoureuses) en fonction de l'évaluation de l'exposition au TCE. On retrouve un excès de risque significatif dans les trois groupes, respectivement RR à 1.1 (1.1-2.7), RR à 3.7 (1.7-8.1) et RR à 2.3 (1.5-3.5). Pour les études cas/témoins, seules, 3 études sont significatives chez les travailleurs au nettoyage à sec. Dans les études de sur la population générale, on ne retrouve aucun cas de cancer du rein pour une exposition à de l'eau contaminée (55).

Puis, en 2011, une méta analyse de Scott C et al, prend en compte 24 études (11 études de cohortes et 13 études cas/témoins) traitant des expositions professionnelles au trichloréthylène et l'association avec le cancer du rein, du foie et le lymphome non hodgkinien. Les résultats ont montré un méta RR global pour le cancer du rein de 1.27 (1.13-1.43) et un RR plus élevé à 1.58 (1.28-1.96) lorsque les expositions au TCE sont plus importantes (56). Concernant le cancer du rein, 12 études ont été analysées. Sur ces 12 études, on ne retrouve que trois statistiquement significatives pour des expositions fortes au TCE, celle de Moore et al, celle de Charbotel et al et celle de Raasschou-Nielsen et al. Tout d'abord, Moore et al, ont mené une étude cas/témoins en Europe centrale pour évaluer le risque de cancer du rein lors d'une exposition professionnelle au TCE. Cette étude s'est déroulée de 1999 à 2003, elle est multicentrique (8 pays d'Europe). Des questionnaires professionnels ont été envoyés aux patients ayant été diagnostiqués d'un carcinome rénal et ils ont été analysés par une équipe formée sur les solvants en milieu industriel. Les résultats ont pris en compte les solvants organiques, les solvants chlorés et le TCE. Les résultats sont statistiquement significatifs seulement pour l'exposition au TCE après appariement sur l'âge, le sexe et le lieu de vie, avec des Odd Ratio allant de 1.63 à 2.34 en fonction du temps, de l'intensité et de la durée

d'exposition au TCE. Ces valeurs sont encore plus fortes lorsque les analyses se concentrent sur des emplois où l'exposition est certaine, avec par exemple un OR à 2.86 avec IC 95% (1.31-6.23) pour une exposition longue, ou un OR à 2.41 avec IC 95% (1.05-5.56) pour une exposition intense au TCE (intensité sup à 0.076 ppm). Pour les autres solvants, les résultats ne sont pas significatifs (57).

En 2012, une méta-analyse de Karami et al, a pris en compte toutes les études cas/témoins et toutes les études de cohorte de 1950 à 2011 qui ont étudié le lien entre cancer du rein et exposition professionnelle aux TCE, aux solvants chlorés et aux dégraissants. En tout 14 études de cohortes et 13 études cas/témoins ont été analysées. Pour les études de cohortes, 9 études étaient en rapport avec le TCE, le RR poolé est de 1.26 (1.02-1.56) pour le cancer du rein. Pour les études cas/témoins, 9 également étaient en rapport avec le TCE et les résultats retrouvent également un risque majoré de développer un cancer du rein avec un RR poolé à 1.35 (1.17-1.57) et globalement pour toutes les études le RR était à 1.32 (1.17-1.50) (58).

En France, l'exposition au TCE a aussi été recherchée dans les études notamment celle de Fevotte et al de 2006. C'est une étude cas/témoins réalisée dans la vallée d'Arves, une région avec de nombreux ateliers de décolletage utilisant du TCE. Le but de la première partie de cet article était de faire une évaluation semi quantitative de l'exposition des salariés au TCE par des mesures de niveaux atmosphériques et par des mesures urinaires de TCA (acide trichloracétique). Les salariés ont été interviewés téléphoniquement, à l'aveugle, sur des questionnaires médicaux et professionnels. En tout 86 cas et 316 témoins ont été analysés, et cela a donné un total de 1486 emplois différents dont 295 étaient en rapport avec l'utilisation de TCE. En combinant les questionnaires, les mesures atmosphériques et les résultats biologiques pour chaque emploi il a été donné un niveau d'exposition du TCE allant de 0ppm à plus de 100ppm. Les résultats montrent que 13.2% des emplois ont une exposition à plus de 50ppm et 5.4% a plus de 75ppm (59).

À la suite de cet article, Charbotel et al, ont voulu évaluer le risque de développer un cancer du rein chez cette même population. Les cas et les témoins ont été appariés par l'âge et le sexe. Les premières analyses montrent que le risque de cancer du rein est plus important en travaillant dans l'industrie chimique avec un OR à 2.69 IC à 95% (1.02-7.09) après ajustement sur le tabac et l'IMC. Il en est de même dans les entreprises agro-alimentaires et dans la production de tabac avec un OR à 2.71 avec IC à 95% (1.04-7.06). Cette étude met aussi en avant une exposition plus importante chez les cas exposés aux huiles pétrolières avec

un OR à 2.24 avec un IC à 95% (1.10-4.56) que chez les témoins non exposés. Les cas ont été exposés à des doses plus importantes et à des pics plus élevés (plus de 200ppm sur 15 min) de TCE par rapport aux témoins avec un OR à 2,73 (1,06-7,07). Cette étude suggère donc une association entre une exposition à un haut niveau de TCE (75 à 100ppm) et un risque de développer un cancer du rein (60).

Suite à cette étude, Charbotel et al ont voulu savoir si la VLEP en France était en vigueur par rapport aux résultats récupérés de l'étude des salariés de la vallée d'Arves. En 2009, ils ont donc à partir des résultats de l'étude de 2006, pris en compte trois niveaux d'exposition moyenne sur 8h : 75ppm, 50ppm et 35ppm et après prise en compte des facteurs de confusion (tabac, IMC, exposition aux huiles de coupes et aux huiles pétrolières), les résultats montrent qu'on ne retrouve pas de sur risque de développer un cancer du rein pour des expositions inférieure à 50ppm. Mais à partir d'un niveau d'exposition de 50ppm le risque de cancer du rein est statistiquement significatif avec un OR brut à 3.13 avec IC à 95% (1.32-7.44), en revanche après ajustement sur IMC, tabac et fluides de coupe, l'OR reste élevé mais n'est plus significatif. Barbara Charbotel conclut sur le fait que la VLEP française à 75ppm sur 8h est trop élevée par rapport au risque possible de cancer du rein (61).

Plus récemment, Vlaanderen et al en 2013, dans une étude de cohorte concernant les pays nordiques, n'ont pas mis en évidence de lien statistiquement significatif entre une exposition forte au TCE et le risque de développer un cancer du rein. En effet, les résultats ont montré un HR à 1 avec IC à 95% (0.90-1.12). Ces résultats peuvent s'expliquer d'une part, par une faible prévalence de l'exposition au TCE dans les pays nordiques et d'autre part, par la non évaluation des facteurs confondants comme le tabac (62).

Egalement en 2013 et toujours dans les pays nordiques, Hanseen et al par une étude de cohorte n'ont pas retrouvé de sur-risque de développer un cancer du rein en étant exposé au TCE (63).

En 2014, la revue de littérature de Kim et al, a repris la plupart des études déjà citées. Les autres études intéressantes à citer sont celles de Raaschou-Nielsen et al de 2003, étude de cohorte dans des entreprises danoises, qui trouve un risque relatif de cancer du rein pour une exposition de plus de 5 ans au TCE à 1.6 avec IC 95% (1.1-2.3) (64). On peut citer aussi celle de Brüning et al, qui date de 2003, une étude cas/témoins en Allemagne entre 1992 et 2000, qui retrouve après ajustement sur l'âge, le sexe et le tabac, un excès de risque de développer un cancer du rein dans des emplois occupés depuis longtemps dans des industries avec

exposition au TCE, OR :1.80 (1.01-3.20). De plus, l'étude met en évidence que le travail ciblé de dégraissage de métaux a un risque significatif avec OR à 5.57(2.33-13.22) (65). Les résultats de Zhao et al de 2005, sur des travailleurs de l'aérospatiale en Californie montrent un taux d'incidence significatif à 4.90 (1.23-19.6) pour des expositions importantes au TCE (66).

L'étude la plus récente, de Purdue et al en 2017, a recherché un lien entre l'exposition aux solvants chlorés et le cancer du rein. C'est une étude cas/témoins Américaine, qui a étudié le TCE, le PERC, le 1.1.1 trichloroéthane, le chloroforme, le chlorure de méthylène et le tétrachlorure de carbone. Après analyse, pour le TCE, les résultats montrent un excès de risque qui n'est pas significatif avec un OR à 1.7 (0.8-3.8) pour les fortes expositions (67).

Au total, du point de vu épidémiologique, on retrouve un lien entre l'exposition au TCE et le risque de développer un cancer du rein. Les niveaux élevés d'expositions sont incriminés même si les études plus récentes tendent à montrer le contraire.

Tableau 5 : Articles en rapport avec une exposition professionnelle au TCE.

Renal Cell Cancer Risk and Occupational Exposure to Trichloroethylene: Results of a Consecutive Case-Control Study in Arnsberg, Germany Brüning et al, 2003	Etude cas/témoins en Allemagne de 1992 à 2000.	134 cas et 401 témoins, utilisation du JEM (job exposure matrice) pour classer les emplois et les expositions.	Pour les industries avec exposition au TCE on retrouve un OR de 1.80 (1.01-3.20). Pour des tâches particulières comme le dégraissage des métaux, l'OR est de 5.57 (2.33-13.32).	Risque significatif pour l'exposition au TCE et le cancer du rein surtout lors du dégraissage des métaux.
Cancer Risk among Workers at Danish Companies Using Trichloroethylene: A Cohort Study. Raaschou-Nielsen et al, 2003	Etude de cohorte dans des entreprises Danoises de 1968 à 1997.	En tout 40049 cols bleus dans 347 entreprises différentes avec une utilisation documentée de trichloréthylène.	Pour le cancer du rein le RR chez les hommes est de 1,2 (IC 95% 1,0-1,5) et pour une exposition supérieure à 5 ans, le RR est de 1,6(1,1-2,3).	Risque significativement faible de développer un cancer du rein lors d'une exposition au TCE, mais ce risque augmente avec le temps d'exposition.
Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. Zhao et al 2005	Etude de cohorte chez des travailleurs de l'aérospatial en Californie.	Des hommes ayant travaillés plus de 2 ans dans ce secteur de 1950 à 1993 et suivis de 1988 à 2000.	Le RR pour une forte exposition est de 4.90 (1.23-19.6).	Risque significatif.
Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part I: Exposure assessment. Fevotte et al, 2006	Etude dans la vallée d'Arves pour évaluer semi-quantitativement l'exposition au TCE.	En tout 1486 emplois différents ont été analysés par des mesures atmosphériques et par des dosages biologiques. A chaque tâche était attribué un niveau d'exposition.	295 emplois étaient en rapport avec une exposition au TCE et sur ces emplois : 76.2% expo de 1-35ppm 14.6% expo de 35-50ppm 7.8% expo de 50-75ppm 5.4% expo sup à 75ppm.	Les résultats montrent que les salariés sont encore exposés à des valeurs dépassant les VLEP française.

<p>Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. part II: Epidemiological aspects. Charbotel et al, 2006</p>	<p>Etude cas/témoins de 1993 à 2003 dans la vallée d'Arves en France.</p>	<p>86 cas et 316 témoins, pour chaque cas, 4 témoins ont été recherchés auprès du même urologue ou du même médecin traitant. Ils ont été appariés sur l'âge et le sexe. Grace à un questionnaire détaillé, un niveau d'exposition au TCE a pu être déterminé pour les patients.</p>	<p>Après ajustement sur le tabac et l'IMC, dans l'industrie chimique on retrouve un OR à 2.69 IC à 95% (1.02-7.09), on retrouve aussi une exposition plus forte chez les cas au TCE avec pour des expositions de 75-100ppm un OR de 2,16 (1,02-4,60).</p>	<p>Lien entre exposition au TCE et cancer du rein, avec relation de dose /effet avec des risques pour de fortes exposition (75-100ppm) et pour des expositions à des pics (200ppm en 15 min).</p>
<p>Cancer du rein et expositions au trichloréthylène : les valeurs limites d'exposition professionnelle françaises en vigueur sont-elles adaptées. Charbotel et al, 2008</p>	<p>Etude cas/témoins de 1993 à 2003 dans la vallée d'Arves en France.</p>	<p>Reprise des résultats de l'étude ci-dessus, afin de déterminer si les VLEP en vigueur en France sont adaptés par rapport au possible risque de cancer du rein. 3 niveaux d'exposition sur 8h ont été pris en compte : 75,50 et 35ppm.</p>	<p>Ajustement sur le tabac, l'IMC, l'exposition aux huiles de coupes et aux autres huiles de coupes pétrolières. A partir d'un niveau d'exposition de 50ppm le risque de cancer du rein est plus important avec un OR à 3.89 avec IC à 95% (1.44-10.52).</p>	<p>La VLEP française à 75ppm sur 8h est trop élevée par rapport au risque possible de cancer du rein.</p>
<p>Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. Moore et al, 2010</p>	<p>Etude cas/témoins en Europe centrale (8 pays) réalisée entre 1999 et 2003.</p>	<p>1097 cas inclus de cancer du rein prouvé histologiquement et 1474 témoins. Les patients inclus étaient questionnés sur leur mode de vie et sur leur travail et l'exposition possible aux solvants.</p>	<p>Après appariement sur l'âge, le sexe, le lieu de vie et le tabac, on retrouve des OR allant de 1,63 à 2,34 pour tous les sujets et des OR plus important allant de 2,05 à 2,86 pour des expositions plus importantes et certaines.</p>	<p>Résultats statistiquement significatifs pour des expositions sur de longues périodes et des expositions intenses au TCE.</p>
<p>Trichloroethylene and Cancer : Systematic and Quantitative Review of Epidemiologic Evidence for Identifying Hazards Scott et al, 2011</p>	<p>Une méta analyse pour évaluer l'exposition au trichloréthylène et l'apparition de cancer du rein, du foie et des LMNH, en tout 24 articles, 11 cohortes et 13 cas/témoins en Europe et aux Etats-Unis.</p>	<p>12 études vont concerner le cancer du rein, sur ces 12 études, on retrouve, 9 études de cohortes et 3 études cas/témoins.</p>	<p>Après randomisation des effets, on retrouve pour 3 études (les 3 études cas/témoins) des RR de 1,70, 2,23 et 3,34 avec IC à 95% pour des expositions fortes au TCE.</p>	<p>Résultats statistiquement significatifs pour 3 études cas/témoins.</p>

Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis Karami et al, 2012	Méta analyse d'études cas/témoins et d'études de cohortes publiés de 1950 à 2001 étudiants l'exposition professionnelle aux solvants chlorés, aux TCE et aux dégraissants.	14 études de cohortes dont 9 sur le TCE et 13 études cas/témoins également 9 sur le TCE, des études menées en Europe et aux Etats-Unis.	Pour les études de cohorte l'analyse montre que le RR pour l'exposition au TCE est de 1.26 (1.02-1.56) et pour les études cas/témoins l'Odd ratio retrouvé est de 1.35 (1.17-1.57).	Les résultats sont en faveur d'un lien statistiquement significatif entre le cancer du rein et le TCE.
Occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic countries. Vlaanderen et al, 2013.	Etude cas/témoins de 1947 à 2005, au Danemark, en Finlande, en Suède, en Norvège et en Islande.	En tout, 76130 cas de cancer du rein et 380650 témoins appariés sur l'âge, le sexe et le pays.	Pour le TCE, lors d'une forte exposition chez les hommes et les femmes, l' HR est de 1 (0.90-1.12).	Pas de résultats significatifs pour le TCE en lien avec le cancer du rein.
Risk of cancer among workers exposed to trichloroethylene: Analysis of three Nordic cohort studies. Hansen et al, 2013	Etude de cohorte en Finlande, au Danemark et en Suède.	5553 travailleurs chez qui il a été dosé le TCA urinaire de 1947 à 1989 et comparé à la population générale.	Pour le cancer du rein, 32 cas ont été décelés, le SIR est de 1.01 (0.70-1.42).	Pas d'excès de risque statistiquement significatif.
The Relationship between the Occupational Exposure of Trichloroethylene and Kidney Cancer. Kim et al , 2014	Revue de la littérature de 1998 à 2012.	Analyse de 2 méta analyse, 3 études de cohorte et de 4 études cas/témoins.	Les méta analyse et les études cas/témoins sont en faveur d'un lien alors que les études de cohortes sont divergentes.	Au vu des études épidémiologique le lien entre le TCE et cancer du rein doit être définitivement établis même si certaines études se contredisent.
Occupational exposure to chlorinated solvents and kidney cancer: a case-control study. Purdue et al ; 2017	Etude cas/témoins en Amérique du nord de 2002 à 2007.	1217 cas et 1235 témoins en contact avec différents solvants dont le PERC, TCE, chloroforme, tétrachlorure de carbone, 1-1-1 trichloroéthane et chlorure de méthylène.	Pour le TCE les résultats retrouvent un OR à 1.17 (0.8-3.8).	L'excès de risque n'est pas statistiquement significatif.

Le perchloroéthylène (PERC) : il est le principal solvant utilisé dans les opérations de nettoyage à sec traditionnel et il est classé comme cancérigène probable par le CIRC depuis 1995 pour le cancer de la vessie. L'arrêté du 5 décembre 2012, met en place un dispositif d'interdiction du PERC dans les pressings contigus à des locaux occupés par des tiers.

Lynge et al en 2006, à partir d'une étude américaine qui révélait une augmentation du risque de tumeurs œsophagiennes et d'autres cancers chez les personnes travaillant dans le nettoyage à sec et exposés au PERC, ont réalisé une étude cas/témoins nichée dans une cohorte de travailleurs en laverie ou pressing identifiés à partir de recensements faits au Danemark, en Suède, en Norvège et en Finlande. Les résultats de cette étude ne montrent pas de lien entre le cancer du rein et l'exposition au PERC, même pour des expositions de plus de 10 ans (68)

En 2011, Calvert et al, ont étudié une cohorte de 1704 salariés (hommes et femmes) ayant travaillé dans le nettoyage à sec dans 4 grandes villes des Etats-Unis. Les données de mortalité et de morbidité ont été prises en compte de 1940 à 2004. Pour une exposition seule au PERC, l'étude n'a pas montré de lien statistiquement significatif avec le cancer du rein. Le SMR était de 1.04 (0.21-3.04) (69).

De plus en 2011, Selden et al, ont recherché le lien entre l'apparition de cancer et l'exposition au PERC. C'est une étude de cohorte de travailleurs suédois dans le nettoyage à sec, qui se déroule de 1985 à 2006. En tout 461 établissements, avec 6630 femmes et 2810 hommes ont été questionnés. Les résultats pour le cancer du rein ne sont pas significatifs, en effet on retrouve un SIR à 1.04 avec IC 95% (0.6-1.49) (70).

En 2013, à partir de l'étude précédente et de la NOCCA (Nordic Occupational Cancer : 45 ans de données sur l'incidence du cancer par catégorie professionnelle pour les populations nordiques), Vlaanderen et al, ont voulu explorer les relations entre exposition au TCE et au PERC et apparition de lymphome malin non hodgkinien (LMNH), de myélome, de cancer du foie et du rein. C'est une étude cas/témoins de 1947 à 2005. Tous les cas incidents de LMNH, myélome, cancer du rein et du foie ont été extraits de la cohorte de NOCCA et pour chaque cas, 5 témoins de la cohorte, sans cancer, ont été appariés sur l'âge, le sexe et le pays. Les résultats de l'étude ne révèlent pas d'association entre cancer du rein et exposition au TCE et PERC (62).

Une étude plus récente de Purdue et al, a recherché un lien entre cancer du rein et exposition aux solvants chlorés. C'est une étude cas/témoins qui se déroule aux Etats-Unis dans

différents états, de 2002 à 2007. Les résultats montrent tout d'abord que chez les cas (cancer du rein histologiquement confirmé) on retrouve une part plus importante de fumeurs (50%) contrairement aux témoins qui sont 19.7% à fumer. De plus, on remarque un IMC > à 35 chez 18% des cas contre 10% chez les témoins. Les solvants étudiés dans cette étude sont le PERC, le TCE, le 1-1-1 trichloroéthane, le chloroforme, le chlorure de méthyle et le tétrachlorure de carbone. Après analyse de l'exposition sur les différents solvants, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre les cas et les témoins. Par contre, quand on isole le PERC, on remarque que pour une exposition de forte intensité cumulée sur plus de 1820 heures, on a un OR à 3.1 (1.3-7.4). Cet excès de risque reste élevé mais non significatif après exclusion des personnes exposées au TCE (67).

Au total, la revue de littérature ne permet pas de mettre en évidence un lien entre l'exposition au PERC et le risque de développer un cancer du rein.

Tableau 6 : Articles en rapport avec une exposition professionnelle au PERC.

Cancer in persons working in dry cleaning in the Nordic countries. Lynge et al, 2006	Etude cas/témoins de travailleurs en laverie ou pressing dans 4 pays : Danemark, Suède, Norvège et Finlande. De 1970 à 2001.	1616 cas et 2398 témoins appariés par le sexe, l'âge et le pays.	Chez les nettoyeurs à sec, le RR est de 1.5 avec IC 95%(0.52-2.53), et pour des durées d'emplois supérieur à 10 ans, le RR : 0.75 (0.39-1.42).	Les résultats ne sont pas significatifs.
Cancer morbidity in Swedish dry-cleaners and laundry workers: historically prospective cohort study. Seldén et Ahlborg 2011	Etude de cohorte de travailleurs suédois dans le nettoyage à sec, qui se déroule de 1985 à 2006.	461 établissements, avec 6630 femmes et 2810 hommes. Ils ont été classés en 3 groupes par exposition : PER seul, sans PER et PER +autres solvants.	Pour le cancer du rein et le PER, le SIR est de 1.04 avec IC 95% (0.6-1.49).	Résultats non significatifs que ce soit pour les hommes ou les femmes.
Mortality and end-stage renal disease incidence among dry cleaning workers. Calvert et al, 2011	Etude de cohorte Américaine avec un suivi de 1940 à 2004.	1704 hommes et femmes ayant travaillé dans le nettoyage à sec et ayant été exposés au PERC et d'autres solvants comme le tétrachlorure de carbone.	Le SMR pour le PERC et les autres solvants est de 1.14 (0.37-2.67) et le SMR pour PERC seul est de 1.04 (0.21-3.04).	L'excès de risque n'est pas statistiquement significatif.
Occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic countries. Vlaanderen et al, 2013.	Etude cas/témoins de 1947 à 2005, au Danemark, en Finlande, en Suède, en Norvège et en Islande.	En tout, 76130 cas de cancer du rein et 380650 témoins appariés sur l'âge, le sexe et le pays.	Chez les hommes et les femmes pour des doses cumulés avec une exposition élevée, l'HR est de 1.01 (0.82-1.25).	Pas de résultats significatifs pour le PERC en lien avec le cancer du rein.
Occupational exposure to chlorinated solvents and kidney cancer: a case-control study. Purdue et al ; 2017	Etude cas/témoins en Amérique du nord de 2002 à 2007.	1217 cas et 1235 témoins en contact avec différents solvants dont le PERC, TCE, chloroforme et tétrachlorure de carbone.	Pour le PERC et pour une exposition de forte intensité et cumulée on a un OR à 3.1 (1.3-7.4).	Pour une exposition de forte intensité, cumulé sur plus de 1820 heures, résultats significatifs entre l'exposition au PERC et le risque de cancer du rein.

Les autres solvants : ce sont les solvants pétroliers, les alcools, les éthers...

Une étude cas /témoins de 1996, a cherché à évaluer le risque de développer un cancer du rein en travaillant dans l'industrie du tannage du cuir. C'est une étude réalisée en Suisse. En tout 2487 salariés de 3 entreprises de tannage sont analysés. Plusieurs sites de cancer sont mis en évidence, en particuliers le cancer du poumon (24 cas), le cancer de la vessie (16 cas), le cancer du pancréas (10 cas). Pour le cancer du rein, 6 cas ont été trouvés. Les différents agents chimiques utilisés pour le tannage des peaux sont le formaldéhyde, des solvants organiques, du mercure, de l'arsenic et du chlorophénol. Pour le cancer du rein, on ne retrouve pas de résultats significatifs entre l'exposition à ses différents produits et l'apparition du cancer du rein (71).

Harrington et al, ont voulu également mettre en avant un lien entre l'exposition aux solvants organique et une atteinte rénale. Pour cela, ils ont réalisé deux études cas/témoins, une concernant des cas de cancer du rein et une autre des cas de maladie glomérulaire. Pour celle qui nous intéresse sur le cancer du rein, ils ont pris les cas incidents de cancer du rein dans la région du West Midlands de mai 1984 à avril 1986 et ont apparié des témoins de la région avec eux. Soit 54 cas et 54 témoins appariés sur l'âge, le sexe, le lieu de résidence, le statut socio-économique et l'origine ethnique. Les expositions étaient variées : solvants halogénés, éthers, alcool, hydrocarbure aromatique et hydrocarbure aliphatique. Les résultats ne montrent pas de lien statistiquement significatif avec un OR à 1.30 (0.31-8.50) (72).

Les personnes travaillant dans la réparation et la maintenance en aérospatiale sont exposées à de nombreux solvants, tels que le chlorure de méthyl, l'alcool, le chloroforme, le PERC et le TCE. En 1998, Blair et al, ont évalué le risque de développer un cancer chez ces travailleurs. Ils ont mis en place entre 1952 et 1990 une étude de cohorte de 5727 salariés travaillant en aérospatiale dans l'Utah. Les résultats pour le cancer du rein montrent, tous produits confondus, un SMR à 122 avec IC95% (85-147). Par contre quand le TCE est pris à part, on ne retrouve pas de risque significatif (RR : 1.4 (0.3-5.7)) de développer un cancer du rein (73).

Plus récemment, en 2008, Lohi et al, ont voulu évaluer le risque de cancer des voies urinaires et l'exposition aux solvants et à l'essence. Par une étude de cohorte sur des travailleurs Finlandais et par une matrice emploi/exposition, ils n'ont pas mis en évidence d'excès de risque pour les solvants chlorés, les solvants aliphatiques, les solvants aromatiques et l'essence (74).

Au total, notre revue de la littérature ne met pas en évidence de lien entre cancer du rein et solvants autres que le TCE.

Tableau 7 : Articles en rapport avec une exposition professionnelle aux solvants (hors solvants chlorés).

<p>Renal disease and occupational exposure to organic solvents: a case referent approach. Harrington et al. 1989.</p>	<p>Une étude cas/témoin, tous les cas incidents de 1984 à 1986 des cancers du rein dans la région de West Midlands.</p>	<p>Au début 309 cas sont retrouvé, après exclusion, 54 cas et 54 témoins, appariés sur l'âge, le sexe, le lieu de résidence, le statut socio-économique et l'ethnie sont analysés.</p>	<p>Les expositions étaient variées (solvants halogénés, éthers, alcool hydrocarbure aromatiques), l'OR est de 1.30 avec IC à (0.31-8.50).</p>	<p>Pas de résultat statistiquement significatif.</p>
<p>Cancer incidence and specific occupational exposures in the Swedish leather tanning industry: a cohort base case-control study. Mikoczy et al. 1996</p>	<p>Une étude cas/témoin réalisée en Suisse sur des entreprises de tannage.</p>	<p>En tout 2487 salariés et 3 entreprises de tannages sont analysés.</p>	<p>6 cas de cancer du rein sont retrouvés chez les cas.</p>	<p>Pas de chiffre pour le cancer du rein, mais les auteurs ne retrouvent pas de lien statistiquement significatif.</p>
<p>Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. Blair et al, 1998.</p>	<p>Etude de cohorte, réalisée de 1952 à 1990 dans une entreprise Aérospatiale dans l'Utah.</p>	<p>5727 salariés de l'aérospatiale, exposés au chloroforme, au chlorure de méthyl au PERC et au TCE. Ces salariés sont comparés à la population générale de l'Utah.</p>	<p>Pour le cancer du rein, tout produit confondu, le SMR est de 122 avec IC à (85-147), si on retire le TCE, on a un RR à 1.4 (0.3-5.7).</p>	<p>Pas de résultats statistiquement significatifs pour les solvants hors TCE.</p>
<p>Occupational exposure to solvents and gasoline and risk of cancers in the urinary tract among Finnish workers. Lohi et al , 2008</p>	<p>Etude de cohorte en Finlande de 1970 à 1995.</p>	<p>9954 cas de cancer du rein chez des travailleurs exposés aux solvants et à l'essence.</p>	<p>Chez les hommes, après ajustement sur le poids et le tabac, pour les solvants chlorés : RR à 0.96 (0.4-2.31), pour solvants aliphatiques, RR à 0.73 (0.48-1.11), pour les solvants aromatiques, RR à 1.04 (0.76-1.42), idem pour les femmes.</p>	<p>Pas d'excès de risque significatifs pour les solvants et le cancer du rein.</p>

c. Les rayonnements ionisants

Concernant **les rayonnements ionisants** : les rayons ionisants gamma et X sont classés comme cancérogènes du groupe 1 par le CIRC depuis 2009 pour le cancer du rein (75).

En 1993, dans une étude de cohorte française, Tirmache et al, ont voulu évaluer le risque de cancer après une contamination par inhalation chronique de faibles doses de radon. Cette étude a été réalisée chez des mineurs qui ont travaillé au moins 2 ans dans les mines de 1946 à 1972. Ces hommes ont été suivis jusqu'en 1985. Le SMR pour le cancer du rein et de la vessie est à 0.75 (0.14-2.19). Il n'y a pas de lien significatif. Cependant la cohorte n'a pas été suivie longtemps, et l'analyse a pris en compte le cancer du rein couplé à celui de la vessie (76).

En 2008, Vacquier et al, a poursuivi cette précédente étude de Tirmache. La cohorte a été élargie, en prenant en compte tous les travailleurs de 1946 à 1972 mais ayant cette fois travaillé 1 an au minimum. Ils ont été suivis jusqu'en 1999. Le SMR pour le cancer du rein est de 2 avec IC à (1.22-1.97). L'extension a permis de multiplier par 3 le nombre de travailleurs suivis et d'obtenir des résultats significatifs. Encore une fois cependant, la cohorte est relativement jeune (58.9 ans de moyenne) et 68% des mineurs étaient encore en vie à la fin de l'étude (77).

En 2010, une étude réalisée chez les agents d'EDF qui ont travaillé pendant au moins 1 an entre 1961 et 1994 au contact de rayonnements ionisants externes, a voulu analyser la relation entre mortalité par cancer et exposition aux rayonnements ionisants. Cette analyse a été faite en se reportant aux relevés dosimétriques des agents. La cohorte a été suivie jusqu'en 2003. Le suivi moyen par agent est de 20 ans. Sur 854 agents, 297 sont décédés de cancer dont 16 de cancer du rein, ce qui nous donne un RR à 2.22 avec IC 90% à (0.68-4.86). Les résultats ne sont pas significatifs car la cohorte est jeune et un suivi plus long serait intéressant (78).

En 2014 Drubay et al, ont voulu analyser la mortalité par cancer du rein chez les personnes exposées au rayonnement ionisant. Pour cela, ils ont analysé dans deux études de cohorte les effets des rayonnements sur des mineurs en contact avec l'uranium. La cohorte française se compose de 3377 hommes et celle allemande de 58986 hommes. Ces hommes ont travaillé au minimum un an entre 1946 et 1990 dans l'uranium, et ils ont été suivis pour la cohorte française jusqu'en 2007 et pour la cohorte allemande jusqu'en 2003. Le SMR retrouvé pour

les français est de 1.49 (0.73-0.91) et pour les Allemands de 0.91 (0.77-1.06). Il n'y a pas d'excès significatif de la mortalité par cancer du rein dans les deux cohortes (79).

En outre en 2014, Yong et al, par une étude de cohorte, ont cherché à montrer un lien entre l'exposition aux rayonnements cosmiques et le risque de cancer chez des pilotes et les membres d'équipage des avions commerciaux. Ils ont suivi une cohorte de 5964 hommes et femmes de 1960 à 2008. Sur les 645 décès par cancer, 13 étaient dus à un cancer du rein, le SMR était donc de 0.53 (0.28-0.90) (80).

En 2016, Zhivin et al, ont étudié l'exposition interne par inhalation de composés solubles d'uranium et l'exposition externe par rayonnement gamma dans une cohorte d'ouvrier français travaillant dans l'enrichissement d'uranium. En tout 4688 ouvriers de trois entreprises différentes ont été suivis. Chez ces ouvriers, 13 cas de cancer du rein ont été déclarés, le SMR était donc de 1.1 (0.60-1.9) (81).

En 2017, le même genre d'étude a été réalisé aux Etats-Unis, sur une cohorte de 29303 travailleurs. Chez ces travailleurs, 3530 cancers de tous sites ont été déclarés, dont 110 cancers du rein, le SMR était de 1.10 (0.90-0.32) (82).

Au total, notre revue de la littérature sur des expositions professionnelles aux rayonnements ne peut conclure à un lien avec la survenue d'un cancer du rein.

Tableau 8 : Articles en rapport avec une exposition professionnelle aux rayonnements ionisants.

Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. Tirmache et al, 1993	Etude de cohorte française dans les mines d'uranium.	En tout 1785 hommes qui ont travaillés de 1946 à 1972 et suivi jusqu'en 1985. En contact de manière chronique avec le radon.	Le SMR pour le cancer du rein et de la vessie est de 0.75 avec IC 95% (0.14-2.19).	Pas de sur risque de mortalité par cancer du rein et/ou vessie en travaillant au contact du radon.
Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946–1999. Vacquier et al, 2008	Etude de cohorte française dans les mines d'uranium.	En tout 5086 hommes qui ont travaillés de 1946 à 1972 et suivi jusqu'en 1999. En contact de manière chronique avec le radon.	Le SMR pour le cancer du rein est de 2 (1.22-1.97).	Il existe un lien significatif entre exposition au radon par contamination interne et risque de décès par cancer du rein.
Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961–2003. Laurent et al, 2010	Etude de cohorte Française chez les agents EDF exposés aux rayonnements alpha, beta et gamma et mesurés par dosimétrie.	En tout 854 hommes analysés ayant travaillés de 1961 à 1994 et suivis jusqu'en 2003. 297 cancers découverts dont 16 cancers du rein.	Le risque relatif est de 2.22 avec IC 90% à 0.68-4.86.	Pas de résultats statistiquement significatifs pour une exposition par contamination externe, mais cependant la cohorte est jeune et un suivi plus long serait intéressant.
Kidney cancer mortality and ionizing radiation among French and German uranium miners. Drubai et al, 2014	Deux études de cohorte : une Française chez des mineurs en contact avec l'uranium et une cohorte Allemande aussi chez des mineurs d'uranium.	Pour la cohorte Française : 3377 hommes travaillant de 1946 à 1990 et pour la cohorte Allemande : 58986 hommes travaillant de 1946 à 1989. Ils ont été suivis respectivement jusqu'en 2007.	Pour la cohorte Française, le SMR est à 1.49 (0.73-0.91) et pour la cohorte Allemande le SMR est de 0.91 (0.77-1.06).	Pas de résultat statistiquement significatif.
Mortality among a cohort of U.S commercial airline cockpit crew. Yong et al, 2014	Etude de cohorte chez des pilotes et les équipages d'avion commerciaux exposés aux rayonnements cosmiques (gamma, alpha, neutrons, protons).	5964 salariés suivis de 1960 à 2008 qui ont travaillé au moins 1 an et ayant reçu une irradiation externe d'environ 5mSv max par an de rayonnements cosmiques.	13 cancers du rein ont été diagnostiqués, le SMR était de 0.53 (0.28-0.90).	Pas de surmortalité par cancer du rein lors d'exposition aux rayonnements cosmiques.
Mortality (1968-2008) in a French cohort of uranium enrichment workers potentially exposed to rapidly soluble uranium compounds. Zhivin et al, 2016	Etude de cohorte dans 3 entreprises Française d'enrichissement en uranium.	4688 salariés ayant une exposition externe par rayon gamma estimé par dosimétrie et une irradiation interne par inhalation de composés soluble d'uranium.	13 cas de cancer du rein ont été retrouvés, le SMR était de 1.1 (0.60-1.9).	Surmortalité non significative statistiquement.

Mortality in a combined cohort of uranium enrichment workers. Yiin et al, 2017	Etude de cohorte dans 3 entreprises Américaine d'enrichissement d'uranium.	29303 salariés ayant une exposition interne par l'uranium mesuré dans les urines et externe mesuré par dosimétrie externe.	110 cas de cancer du rein ont été diagnostiqués, le SMR était de 1.10 (0.90-1.32)	Surmortalité non significative statistiquement.
---	--	--	---	---

d. Les fumées de soudage

Concernant **les fumées de soudage** : dans le volume 118 de la monographie de l'IARC, les fumées de soudage sont classées comme agent cancérigène avéré pour le poumon et avec des indications limitées pour le cancer du rein (83).

En 2000, Pesch et al ont réalisé une étude cas/témoins en Allemagne de 1991 à 1995, en utilisant une matrice emploi/exposition. Ils ont voulu mettre en évidence les facteurs de risques professionnels de cancer du rein. Pour les soudeurs, les résultats trouvent un OR à 1.5 (1.0-2.4), soit un lien significatif entre les fumées de soudage et le cancer du rein (39).

En 2009, Pukkala et al ont calculé l'incidence des cancers par catégorie professionnelle pour les populations nordiques. C'est une étude de cohorte qui s'est étendue sur 45 ans (1960-2005). Les résultats montrent que la profession de soudeur à un sur-risque de développer un cancer du rein avec un SMR à 1.25 (IC 95% à 1.14-1.36) (84).

En 2017, MacLeod et al, ont réalisé une étude de cohorte sur 12845 soudeurs canadiens de 1992 à 2010. Dans cette population, 60 cas de cancer du rein ont été retrouvés. Par rapport à la population générale on a un HR à 1.30 (1.01-1.67) et par rapport à une population de col bleu, on a un HR à 1.34 (1.04-1.73). Il existe bien un risque plus important de développer un cancer du rein chez les soudeurs (85).

Au total, les études épidémiologiques sont peu nombreuses, mais elles sont en faveur d'un lien entre le cancer du rein et la fumée de soudage.

Tableau 9 : Articles en rapport avec une exposition professionnelle à la fumée de soudage.

Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. Pesch et al, 2000	Etude cas/témoins multicentrique réalisée en Allemagne.	En tout, 935 cas et 4298 témoins, appariés sur l'âge, le sexe et la région où ils vivent. Etude réalisée de 1991 à 1995.	Chez les hommes exposés à la fumée de soudage on retrouve un OR à 1.5 avec IC 95% (1.0-2.4).	Lien statistiquement significatif entre cancer du rein et exposition à la fumée de soudage.
Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. Pukkala et al, 2009	Etude de cohorte multicentrique au Danemark, en Finlande, en Suède et en Norvège.	Cohorte de 15 millions de personnes de 30 à 64 ans, suivi pendant 45 ans (1960-2005). Parmi ses 15 millions, 2.8 millions ont développé un cancer.	Pour le cancer du rein, le soudeur à un SIR à 1.25 avec IC 95% à (1.14-1.36).	On retrouve bien un sur risque de cancer du rein chez les soudeurs.
Cancer Risks among Welders and Occasional Welders in a National Population-Based Cohort Study: Canadian Census Health and Environmental Cohort. MacLeod et al, 2017	Etude de cohorte canadienne.	Cohorte de 12845 soudeurs canadiens (que des hommes) suivi de 1992 à 2010. Sur ces 12845 hommes, 1385 ont développé un cancer.	Sur les 1385 cancers, 60 étaient des cancers du rein, en comparant la cohorte avec la population générale, on retrouve un HR à 1.30 (1.01-1.67) et en la comparant aux cols bleus on a un HR à 1.34 (1.04-1.73).	Risque significatif de cancer du rein pour les soudeurs.

f. L'acide perfluorooctanoïque (PFOA)

Le PFOA et ses sels sont utilisés comme adjuvants de polymérisation dans la production de polymères fluorés et de fluor élastomère. Ils servent aussi à la fabrication de substances hydrofuges, oléofuges et antitaches.

En 2013, une étude cas/témoins cherche à étudier le lien entre l'exposition au PFOA chez des habitants vivant à proximité d'une entreprise de production de Téflon en Virginie et dans l'Ohio. Ces habitants sont exposés au PFOA via l'eau contaminée de la rivière qui passe à proximité de l'entreprise. Tous les cas incidents de cancer ont été répertoriés de 1996 à 2005, soit en tout 7869 cas pour 500000 témoins. On recense 18 cancers (rein, vessie, poumon, sein, colon, pancréas, cerveau, utérus, mélanome, ovaire, prostate, testicule, thyroïde, LMNH, maladie de Hodgkin, foie, myélome, col de l'utérus). Pour ce qui est du cancer du rein, on retrouve 751 cas dans cette population. Après ajustement sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et l'année de diagnostic et analyse du taux sanguin de PFOA on retrouve chez les cas qui ont eu une forte exposition au PFOA (dans ce cas le taux sérique de PFOA est de 30.8 à 109µg/L) et ceux avec une très forte exposition (taux sérique de 110-655µg/L), un OR respectivement de 2 avec IC (1.3-3.2) et 2 avec IC (1.0-3.9). On conclut donc à un lien significatif pour une très forte et une forte exposition au PFOA et le cancer du rein (86).

De plus en 2013 et avec cette même population d'habitants de Virginie mais cette fois ci en incluant également les travailleurs de l'usine de Téflon et par une étude de cohorte les auteurs ont voulu étudier l'association entre le taux sanguin de PFOA et l'apparition de cancer. De 2005 à 2011, chaque participant de la cohorte a eu un prélèvement sanguin annuel pour relever son taux de PFOA, en tout 32254 participants. Sur cette population, 2507 cas de cancer ont été diagnostiqués dont 105 cancers du rein. Les concentrations sériques de PFOA étaient plus élevées chez les travailleurs de l'entreprise (174.4 ng/mL) par rapport à la population n'y travaillant pas (19.4 ng/ml). Après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabac, l'alcool et le niveau d'éducation, les résultats en fonction des concentrations sériques de PFOA ne sont pas en faveur d'un lien significatif. En effet, l'hazard ratio est de 1.10 avec un IC (0.98-1.24) pour le cancer du rein (87).

En 2014, une étude a voulu montrer un lien entre l'exposition au PFOA chez des travailleurs en contact et l'incidence de cancer dans cette population. Les auteurs ont comparé 2 cohortes de salariés. La première se compose de salariés de l'usine Cottage Grove au Minnesota produisant du PFOA et la deuxième cohorte se compose de salariés d'une usine à Saint Paul

ne produisant pas de PFOA. En tout 9027 salariés sont pris en compte, le sur risque de mourir d'un cancer en étant exposé au PFOA n'a pas été démontré dans cette étude. En effet, 332 cas de cancer ont été trouvés dans la cohorte de Cottage Grove contre 514 dans celle de Saint Paul. Pour le cancer du rein, seulement 6 cas sont observés pour le Cottage Grove et 18 cas pour l'entreprise de Saint Paul. Pour le cancer du rein le SMR est de 0.53 (0.20-1.16). On ne retrouve donc pas d'association entre le PFOA et la survenue de cancer du rein (88).

En 2008, une étude cherche à montrer s'il existe un sur risque de mortalité dans une cohorte de travailleurs de l'entreprise DuPont Washington Work (production des polymères fluorés et des fluors élastomère) en la comparant à trois cohortes, la population générale des Etats-Unis, la population de l'Etat de Virginie ne travaillant pas chez DuPont et la population des Etats voisins (Indiana, Ohio, Kentucky, Caroline du Nord, Pennsylvanie, Tennessee). La cohorte de DuPont se compose de 5454 hommes et femmes ayant travaillé de 1948 à 2002 et on a recherché la survenue de décès jusqu'en 2002 pour les cancers et les maladies cardio vasculaire. Pour le cancer du rein, on observe 12 cas de décès par cancer du rein. Il y a un excès de risque par rapport aux autres populations. Par exemple on ne retrouve que 7.9 cas dans la population de Virginie mais les résultats ne sont statistiquement pas significatifs, le SMR est de 151 avec IC (78.4-264.9). On a donc un sur risque mais $p > 0.01$ donc non significatif (89).

Un article de 2012 se basant aussi sur la cohorte de travailleurs de DuPont Washington Work et sur le taux sérique de PFOA, a cherché à étudier la mortalité liée au PFOA. Ils ont utilisé une matrice d'exposition professionnelle et se sont basés sur les données sériques de 1308 travailleurs de 1979 à 2004. La moyenne estimée de taux sérique de PFOA était de 350ng/ml (dans la population générale elle est de 4ng/ml). Les auteurs ont utilisé 2 groupes de référence : les autres travailleurs dans la même région et la population américaine. Pour le cancer du rein, lors d'une exposition supérieure à 2.700ppm/années (pas de VLEP en France ni aux EU connu) on a un sur risque de cancer du rein avec un SMR à 2.66 (1.15-5.25) et $p < 0.05$ et ce sur risque augmente quand on a 20 ans d'exposition au PFOA avec un SMR à 2.82 (1.13-5.81) et $p < 0.05$ (90).

Au total, l'acide perfluorooctaoïque est considéré comme agent cancérigène avec des indications limitées chez l'homme pour le rein par le CIRC. Certaines études se contredisent. Le lien semble plus évident pour une exposition importante.

Tableau 10 : Articles en rapport avec une exposition professionnelle au PFOA.

Retrospective Cohort Mortality Study of Workers in a Polymer Production Plant Including a Reference Population of Regional Workers. Leonard et al, 2008	Etude de cohorte chez les salariés de DuPont Washington Work en contact avec le PFOA. Evaluation de l'incidence et les causes de mortalité.	5454 hommes et femmes ayant travaillé de 1948 à 2002 et comparé à trois populations de référence : la population des EU, la population de Virginie et la population des Etats voisins.	Pour le cancer du rein et la population des Etat-Unis : SMR 151.6 (78.4-264.9), pour l'Etat de Virginie : SMR à 151.0 (78.0-263.7) et pour les Etats voisins : SMR à 181 (93.5-316.2) mais à chaque fois $p > 0.01$.	Un sur risque est retrouvé mais il n'est statistiquement non significatif.
Cohort Mortality Study of Workers Exposed to Perfluorooctanoic Acid. Steenland et Woskie , 2012	Etude de cohorte pour les salariés de l'entreprise de DuPont, étude du lien entre mortalité et taux sérique de PFOA dans cette population.	1308 salariés ayant travaillés de 1979 à 2004 et comparés à la population américaine générale et à d'autres salariés de l'entreprise mais non en contact avec le PFOA. Prise en compte du taux sérique cumulé de PFOA par année, exprimé en ppm/années.	Pour des expositions importantes (sup à 2.7ppm/année) le SMR pour le cancer du rein est de 2.66 (1.55-5.24) avec $p < 0.05$ et après 10 ans et 20 ans d'expo le SMR est respectivement de 2.82 (1.13-5.81) et 3.67 (1.48-7.57).	Mise en évidence d'un sur risque de développer un cancer du rein en étant exposé au PFOA.
Perfluorooctanoic Acid Exposure and Cancer Outcomes in a Contaminated Community: A Geographic Analysis Vieira et al, 2013	Etude cas/témoins dans une population vivant à proximité entreprise de production de Téflon en Virginie. Prise en compte des cas incident de cancer.	Etude réalisée de 1996 à 2005 avec 7869 cas et 500000 témoins appariés sur l'âge, le sexe, le statut tabagique et le moment du diagnostic.	751 cas de cancer du rein en tout, si exposition forte et très forte au PFOA alors OR : 2(1.3-3.2) et OR : 2(1.0-3.9).	Risque significatif entre une contamination oral forte par les eaux contaminées et la survenue de cancer du rein.
Perfluorooctanoic Acid (PFOA) Exposures and Incident Cancers among Adults Living Near a Chemical Plant Barry, Winquist, et Steenland , 2013	Etude de cohorte dans une population vivant à proximité entreprise de production de Téflon en Virginie et/ou travaillant dans cette entreprise. Prise en compte des taux sérique de PFOA et les cas de cancer.	Etude réalisé de 2005 à 2011, 32254 participants, appariement sur l'âge, le sexe, le tabac, l'alcool et le niveau d'éducation.	En tout 2507 cas de cancer dont 105 cancers du rein. Taux sérique de PFOA variant de 19.4 à 174.4 ng/ml. Pour le cancer du rein, l'HR est de 1.10 avec IC 95% (0.98-1.24).	Pas de résultat statistiquement significatif.

<p>Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers.</p> <p>Raleigh et al., 2014</p>	<p>Etude de cohorte qui doit évaluer la mortalité et l'incidence des cancers chez des salariés d'une entreprise de production de PFOA en la comparant à une cohorte de salarié d'une entreprise non exposés au PFOA.</p>	<p>4668 salariés chez Cottage Grove et 4359 chez Saint Paul. Prise en compte des cas incident de cancer et des décès jusqu'en 2008.</p>	<p>Tout cancer confondu on retrouve 332 décès dont 6 pour le cancer du rein chez Cottage Grove et 514 cas de cancer chez Saint Paul dont 18 pour le cancer du rein. Le SMR est donc de 0.53 (0.20-1.16).</p>	<p>Pas de lien significatif entre cancer du rein et exposition au PFOA.</p>
--	--	---	--	---

g. L'amiante

Concernant l'**amiante** : Le terme amiante désigne un ensemble de silicates fibreux résistants au feu. On a deux groupes minéralogiques d'amiante, les serpentines et les amphiboles, qui sont ou ont été exploités industriellement et commercialement :

Les serpentines ne comportent qu'une variété d'amiante : le chrysotile (amiante blanc).

Les amphiboles comportent cinq variétés d'amiante : l'anthophyllite, l'amosite, l'actinolite, la trémolite et la crocidolite. Deux ont été très utilisées : l'amosite (ou grunérite amiante, amiante brun) et la crocidolite (amiante bleu). L'amiante est classé comme cancérigène au groupe 1 du CIRC pour le poumon. Son utilisation est interdite depuis 1997.

En 1987, Enterline et al, vont rechercher l'incidence et les causes de décès dans une cohorte de 1074 hommes qui ont travaillé au contact de l'amiante de 1941 à 1967. Ils vont prendre en compte tous les décès survenus jusqu'en 1980 et vont les comparer avec la population générale. Pour le cancer du rein, le nombre de décès attendus était de 2.54 et le nombre observé était de 7. On a donc un SMR à 275.8 avec une significativité forte, $p < 0.05$ (91).

En 1994, Mellempgaard et al ont recherché les facteurs de risques professionnels du cancer du rein. Ils ont fait une étude cas /témoins incluant 365 cas de cancer du rein (identifiés par le registre national de cancer au Danemark) et 396 témoins appariés sur l'âge et le sexe. Les résultats concernant l'amiante et le cancer du rein pour une exposition d'au moins 10 ans montrent un OR à 1.6 avec IC 95% (0.9-2.9), donc pas de lien significatif (92).

En 1995, Mandel et al, ont fait une étude cas/témoins multicentrique chez des salariés travaillant principalement dans les hauts fourneaux, les industries du fer et de l'acier et en cokerie. En tout 1732 cas, parmi eux, 206 travailleurs exposés à l'amiante et 2309 témoins dont 197 travailleurs dans l'amiante. Les résultats montrent un RR à 1.4 avec IC 95% (1.1-1.8) (49).

En 2000, Sali et al étudient le risque de cancer du rein après une exposition à l'amiante. Ils ont réalisé une méta-analyse à partir de résultats de 27 études de cohorte de travailleurs exposés à l'amiante. Ces études concernent 169 cas de décès par cancer du rein. On retrouve dans toutes ces études, un SMR globale à 1.1 avec IC 95% (0.9-1.3). Pour les travailleurs principalement exposés à la chrysotile on a un SMR à 0.9 (0.7-1.3) et pour ceux exposés aux amphiboles on a un SMR à 0.96 (0.6-1.5). Il est peu probable que l'exposition à l'amiante soit responsable d'une augmentation du risque de cancer du rein (93).

En 2002, Mattioli et al, par une étude cas/témoins réalisée dans une région du nord de l'Italie, ont recherché les facteurs de risques professionnels de cancer du rein. Pour cela, ils ont pris les cas de cancer du rein des hôpitaux de Bologne de 1986 à 1994 et ont envoyé un questionnaire détaillé sur le travail et le mode de vie. 249 cas et 4298 témoins ont été analysés. Après ajustement sur le tabagisme, l'alcool et l'IMC, les résultats pour l'amiante et le cancer du rein montrent un OR à 7.00 avec IC95% (1.46-34.5) (94).

En 2011, Karami et al ont voulu étudier le risque de développer un cancer du rein lors d'une exposition à différentes poussières. Ils ont pour cela utilisé l'étude cas/témoins européenne CEERCC (Central and Eastern European Renal Cell Carcinoma) qui se déroule de 1999 à 2003. Les cas incidents de cancer du rein ont été pris en compte pendant cette période et les témoins ont été recrutés dans les mêmes hôpitaux et appariés par l'âge, le sexe et le lieu de résidence. En tout, 1097 cas et 1476 témoins à qui un questionnaire complet sur plus de 72 agents chimiques a été envoyé. L'étude s'est centrée sur l'exposition aux différentes poussières d'amiante (chrysolite et amphybole), de fibre de verre, de fibre de laine, de sable, de silice, de ciment, de brique, de charbon, de noir de carbone, de suie et de bois. Pour les poussières d'amiante en général l'OR était de 0.8 (0.5-1.2). Pour les poussières de chrysolite, l'OR était de 0.7 (0.4-1.2) et pour les amphyboles l'OR était de 1.4 (0.6-3.1) donc non significatives (95)

Au total, il y a peu de données et les études se contredisent. On ne peut pas se prononcer sur un lien entre l'amiante et le cancer du rein.

Tableau 11 : Articles en rapport avec une exposition professionnelle à l'amiante.

Asbestos and cancer : a cohort followed up to death. Enterline et al, 1987	Etude de cohorte de 1074 hommes travaillant de 1941 à 1967 dans l'amiante.	Etude qui se déroule de 1941 à 1980 aux Etats-Unis.	Le SMR pour le rein est 275.8 avec $p < 0.05$.	Résultats statistiquement significatifs.
Occupational risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. Mellemgaard et al, 1994	Etude cas/témoins de 365 cas de cancer du rein et 396 témoins. Les cas sont identifiés sur le registre national des cancers.	Etude réalisée au Danemark de 1989 à 1992.	Pour l'exposition à l'amiante on retrouve un OR à 1.6 avec IC 95% à (0.9-2.9).	Pas de lien statistiquement significatif pour le cancer du rein et l'exposition à l'amiante.
International renal-cell cancer study. IV. Occupation. Mandel JS et al, 1995	Etude cas/témoins, multicentrique (Australie, Danemark, Allemagne, Suisse et USA).	En tout, 1732 cas et 2309 témoins, travaillant surtout dans les hauts fourneaux, en cokerie et dans l'industrie du fer et de l'acier.	Pour le cas des salariés au contact de l'amiante (206 cas et 197 témoins), on remarque un excès de risque à 1.4 IC 95% (1.1-1.8).	Résultats statistiquement significatifs.
Kidney cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. Sali et al, 2000	Méta analyse de 27 études de cohorte.	Dans cette étude, on retrouve 169 cas de décès par cancer du rein chez des travailleurs exposés à l'amiante.	SMR globale à 1.1 avec IC 95% (0.9-1.3), pour l'exposition à la chrysolite on a un SMR à 0.9 (0.7-1.3) et pour les amphiboles on a un SMR à 0.96 (0.6-1.5).	Pas de résultat statistiquement significatif.
Occupational risk factors for renal cell cancer: a case-control study in northern Italy. Mattioli et al, 2002	Etude cas/témoins réalisée dans une région du nord de l'Italie. 249 cas et 4298 témoins.	Prise en compte des cas de cancer du rein des hôpitaux de Bologne de 1986 à 1994.	Concernant l'exposition à l'amiante, les résultats retrouvent un OR à 7.00 avec IC95% (1.46-34.5).	Après ajustement sur le tabagisme, l'alcool et l'IMC, les résultats montrent un lien significatif entre cancer du rein et amiante.
Occupational exposure to dusts and risk of renal cell carcinoma. Karami et al, 2011	Etude cas/témoins Européenne.	Cas incident de cancer du rein de 1999 à 2003, 1097 cas et 1476 témoins appariés sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence.	Les OR pour les poussières d'amiante sont de 0.7 (0.4-1.2) pour les chrysolites et de 1.4 (0.6-3.1) pour les amphyboles.	Pas de résultat statistiquement significatif.

h. Les poussières et les particules fines

Concernant l'exposition aux **poussières** : Karami et al, ont voulu étudier le risque de développer un cancer du rein lors d'une exposition à différentes poussières. Ils ont pour cela utilisé l'étude cas/témoins européenne CEERCC (Central and Eastern European Renal Cell Carcinoma) qui se déroule de 1999 à 2003. Les cas incidents de cancer du rein ont été pris en compte pendant cette période et les témoins ont été recrutés dans les mêmes hôpitaux et appariés par l'âge, le sexe et le lieu de résidence. En tout, 1097 cas et 1476 témoins à qui un questionnaire complet sur plus de 72 agents chimiques a été envoyé. L'étude s'est centrée sur l'exposition aux différentes poussières d'amiante, de fibre de verre, de fibre de laine, de sable, de silice, de ciment, de brique, de charbon, de noir de carbone, de suie et de bois. Les seuls résultats significatifs retrouvés sont pour la fibre de verre, la fibre de laine et la poussière de brique, et lors d'une exposition cumulée (tous les emplois d'un salarié), on remarque que les OR augmentent et de manière significative (95).

En 2017, Kim et al ont fait une revue de la littérature sur les risques de développer une maladie rénale en rapport à une exposition aux **particules fines**. En tout 7 études depuis 2008 ont évalués les effets des particules fines sur le rein. Dans ces études, on retrouve un lien entre maladie rénale de type glomérulopathie avec une diminution du débit fonctionnel glomérulaire mais pas de lien statistiquement significatif entre le cancer du rein et les particules fines de pollution. Cependant il n'y a pas suffisamment d'études pour conclure (96).

i. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques : c'est une famille de plusieurs centaines de produits composés de 2 ou plusieurs cycles aromatiques plus ou moins substitués. Ils sont présents dans de nombreux produits liquides ou solides (par exemple : huile, graisse, brai de houille, bitume, goudron) et dans la fumée de combustion (gaz d'échappement). Les molécules dominantes sont le naphthalène, le pyrène, le benzo(a)pyrène, le phénanthrène et l'anthracène. En 2008, le CIRC a réévalué les effets cancérigènes des HAP, et en a classé 15 parmi les substances cancérigènes avérées, probables ou peut-être cancérigènes essentiellement pour la vessie et le poumon. Il n'y a pas de lien retrouvé pour le rein.

En 1993, Poole et al ont recherché un lien entre l'exposition aux HAP et le risque de développer un cancer du rein. Une étude cas/témoins a été réalisée dans une cohorte de salariés de raffineries de pétrole. Les cas et les témoins ont été appariés par âge, et par l'âge auquel ils ont commencé à travailler et par l'âge auquel ils ont fini. Les résultats ne montraient pas d'augmentation significative du risque de développer un cancer du rein dans cette population exposée à des hydrocarbures pétroliers et en particulier. Concernant l'estimation de l'exposition aux HAP, le RR était de 0.69 (0.4-1.21) (97).

Une autre étude, en 2000, en Norvège, a recherché un lien entre les HAP et les cancers du rein, du poumon, de la vessie et du pancréas, chez des salariés d'une usine de production d'aluminium. C'est une étude de cohorte prenant en compte les salariés de six fonderies d'aluminium (11103 hommes). Les résultats ont retrouvé 55 cas de cancer du rein. Dans cette cohorte le SIR pour le cancer du rein était donc de 1.1 (0.8-1.4). Lorsqu'on prend en considération l'exposition aux HAP seule avec une exposition cumulée supérieure à 2000 μ g/m³ année pour des expositions remontant à 30 ans avant le diagnostic, le RR était à 2.8(1.1-7.4) donc significatif (98).

Une autre étude, en 2004, a recherché un lien entre l'exposition aux fumées de diesel et d'essence et le cancer du rein. Pour cela, Guo et al ont analysé une cohorte de 27705 travailleurs finlandais qui ont été comparés au registre des cancers national de Finlande. Les emplois considérés comme exposant aux HAP les plus représentés étaient : garagiste, cariste, opérateur sur machine, mineur, conducteur de bus et de taxi et les travailleurs dans les travaux publics (dans l'enrobé des routes). On retrouve des OR significatifs uniquement chez les hommes pour les conducteurs de bus, de taxi et salariés des TP avec respectivement OR : 1.29

(1-1.64), OR : 1.39 (1.06-1.79) et OR : 1.65 (1.11-2.36). Paradoxalement, les excès de risques n'étaient significatifs que pour les niveaux d'exposition estimés les plus bas (99).

En 2011, Karami et al, ont voulu également analyser l'éventuel lien entre les HAP et le cancer du rein, pour cela, ils ont réalisé une étude cas/témoins européenne (l'étude CEERCC prenant en compte 1097 cas et 1476 témoins) entre 1999 et 2003. L'exposition a été codifiée en fréquence, intensité, durée et degré de certitude et les résultats ont été ajustés sur l'âge, le sexe, l'IMC, le tabac, l'HTA et les antécédents familiaux. Pour tous les types d'exposition aux HAP, les résultats retrouvaient un OR à 0.8 (0.4-1.4). Aucun type spécifique d'exposition aux HAP (gaz d'échappement, fumée de cokerie, huiles, bitumes, goudron...) n'était lié au cancer du rein (100).

En 2018, Mundt et al, ont réalisé une méta-analyse évaluant le lien entre différents cancers et l'exposition au bitume et aux fumées de bitume. Le CIRC a classé les bitumes oxydés et leurs émissions lors des travaux de toiture comme des cancérogènes du groupe 2A et les bitumes de distillation et les condensats de leurs fumées durant les travaux de revêtement de routes comme « probablement cancérogène pour l'homme » (groupe 2B) (101). Dans cette méta-analyse, 17 études ont été prise en compte. Il n'a pas été retrouvé de lien entre les travailleurs exposés au bitume et le cancer du rein : métaRR 1.04 (0.9-1.2). Il n'a pas non plus été retrouvé d'augmentation de risque dans les 3 études en rapport avec des couvreurs (métaRR : 0.89 (0.68-1.15)) ni dans les 8 études en rapport avec des asphalteurs (métaRR : 0.95 (0.79-1.13)) (102).

Au total, on ne trouve pas beaucoup d'études traitant de l'exposition aux HAP et le risque de cancer du rein. Seule l'étude de Guo et al met en évidence un lien pour les gaz d'échappement diesel.

Tableau 12 : Articles en rapport avec une exposition professionnelle aux HAP.

Kidney cancer and hydrocarbon exposures among petroleum refinery workers. Poole et al, 1993	Etude cas/témoins nichée dans la cohorte de travailleurs en raffineries de pétrole, 102 cas et 408 témoins.	L'étude s'est arrêtée au début des années 1980 et le suivi a été de maximum 30 ans.	Pour les HAP, les résultats montrent un OR à 0.95 avec IC 95% à (0.50-1.80).	Pas de lien significatif entre HAP et cancer du rein pour cet article.
Cancer incidence among workers in six Norwegian aluminum plants. Romundstad et al, 2000	Etude de cohorte, réalisée dans 6 fonderies d'aluminium, en tout 11103 hommes.	Etude se déroulant en Norvège de 1953 à 1996.	Le SIR est à 1.1 avec IC 95% (0.8-1.4), pour un lag time de 30 ans et une exposition cumulée importante on a un RR à 2.8 (1.1-7.4).	On a un résultat significatif pour une exposition longue et importante, cependant ces résultats ne sont pas ajustés sur le tabac.
Risk of esophageal, ovarian, testicular, kidney and bladder cancers and leukemia among finish workers exposed to diesel or gasoline engine exhaust. Guo et al, 2004.	Etude de cohorte réalisée en Finlande de 1971 à 1995 qui cherche à mettre en lien l'exposition aux solvants pétroliers et le cancer du rein.	27705 travailleurs finlandais (en contact avec des émissions de diesel et d'essence) ont été comparés au registre des cancers national de Finlande.	Pour les conducteurs de bus l'OR est de 1.29 (1-1.64), pour les conducteurs de taxi l'OR est de 1.39 (1.06-1.79) et pour les ouvriers des TP l'OR est de 1.65 (1.11-2.36).	Les résultats sont statistiquement significatifs pour des niveaux d'exposition estimés les plus bas.
Renal cancer risk and occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and plastics Karami et al, 2011	Etude cas/témoins avec 1097 cas et 1476 témoins appariés sur l'âge, le sexe et le lieu de vie, tous les cas incidents de 20 à 88 ans.	C'est une étude européenne (Roumanie, Russie, Pologne et Rep.Tcheque) entre 1999 et 2003.	Pour les HAP, le RR est 0.8 avec IC 95% à 0.4-1.4). Ajustement avec l'âge, le sexe, l'IMC, le tabac, l'HTA et les antécédents familiaux.	Résultats non significatifs.
Cancer Risk Associated With Exposure to Bitumen and Bitumen Fumes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Mundt et al, 2018	Méta analyse prenant en compte 17 études pour l'exposition au bitume et le cancer du rein.	15 études de cohorte et 2 études cas/témoins. 3 études sur les couvreurs et 8 études sur les asphaltteurs.	Pour tous les bitumes : méta RR : 1.04 (0.91-1.20), pour les couvreurs méta RR : 0.89 (0.68-1.15) et pour les asphaltteurs méta RR : 0.95 (0.80-1.12).	Pas de lien entre bitume et cancer du rein.

j. Les produits phytosanitaires :

Ils sont destinés à assurer la destruction ou à prévenir l'action des animaux, des végétaux, des microorganismes ou des virus nuisibles. Ils sont classés en insecticides, rodenticides, herbicides, fongicides, hélicides et molluscicides.

En 1994, Mellemgard et al, dans une étude cas /témoins incluant 365 cas de cancer du rein et 396 témoins, ont trouvé que le cancer du rein était associé de façon non significative aux insecticides (OR : 2.2 (0.8-6.3) et aux herbicides (OR : 1.7 (0.7-4.3)). Cependant pour une exposition cumulée aux insecticides et aux herbicides de plus de 20 ans, les résultats montraient un excès de risque significatif avec un OR à 3.9 (1-1.5). Les cas et les témoins étaient appariés sur l'âge, l'IMC et le tabac (92).

En 2002, Hu et al étudient les liens entre carcinome rénal et exposition professionnelle à différents produits chimique dont les herbicides et les pesticides. C'est une étude cas/témoins chez 1279 cas et 5370 témoins qui se déroule au Canada. Pour les herbicides, on retrouve un excès de risque significatif avec un OR à 1.6 (1.3-2.0), idem pour les pesticides avec un OR à 1.8 (1.4-2.3) (103).

En 2003, Buzio et al ont étudié l'hypothèse d'une interaction entre facteurs de risque professionnels et génotype des « glutathione S-transferase M1 et T1 » (GSTM1 et GSTT1) dans les cellules cancéreuses. Les sujets avec un génotype « GSTM1 présent » en comparaison avec les sujets à génotype « GSTM1 nul » ont un risque plus élevé de cancer rénal s'ils sont exposés aux pesticides OR à 3.46 (1.12-10.74). La présence de GSTM1 accroît donc le risque de cancer rénal des sujets exposés aux pesticides. Cependant, il faut noter que le degré de significativité « p » est supérieur à 0.05 (104).

Ces résultats ont été corroborés en 2008 par Karami et al qui montraient une relation entre exposition aux pesticides et cancer du rein avec une participation du génotype GSTM1 et GSTT1. Les exposés avec au moins un allèle actif avaient une augmentation significative du risque avec un OR à 6.47 (1.8-23) (100).

En 2004, Rusiecki et al se sont intéressés à l'atrazine, un des pesticides agricoles les plus utilisés aux Etats Unis. En utilisant l'étude de cohorte de « l'Agricultural Health study cohort » (AHS), les auteurs ont étudié l'incidence du cancer chez les utilisateurs du produit. Pour cela, deux paramètres ont été pris en compte, l'exposition vie entière (LD) et l'exposition vie entière pondérée par l'intensité d'exposition (IWLD). Les résultats pour le

cancer du rein sont pour l'exposition vie entière : RR à 0.58 (0.15-2.25) et pour l'IWLD le RR est à 0.43 (0.12-1.54). On ne retrouve donc aucune association entre cancer du rein et exposition à l'atrazine (105).

Beane Freeman et al, ont voulu poursuivre cette étude six années supplémentaires (1994 à 2007) sur la même cohorte de salariés exposés. Cependant, malgré l'augmentation de la durée de suivi, on ne retrouve pas de lien significatif entre cancer du rein et exposition à l'atrazine (106).

En 2005, De Roos et al, en utilisant également la cohorte de la AHS, ont voulu étudier l'incidence des cancers parmi les travailleurs exposés au glyphosate (herbicide). Les résultats montrent que l'incidence globale de tous les cancers n'est pas augmentée significativement avec l'utilisation du glyphosate (RR : 1 (0.6-1.2)). Pour le cancer du rein en particulier, les résultats ne sont pas significatifs, même pour une exposition intense de plusieurs jours, les OR sont respectivement à 0.7 et 0.5 (107).

Une revue de la littérature de 2010 a été réalisée par Weichenthal et al sur la relation entre l'exposition aux pesticides et l'incidence des cancers. En tout vingt-huit publications, éditées avant mars 2009 et prenant en compte la cohorte de l'AHS, ont été analysées. Sur ces 28 études, six ont examiné les relations entre cancer du rein et divers pesticides (atrazine, chlorpyrifos, glyphosate, imazethapyr, malathion et trifluraline) et aucune association entre ces expositions et la survenue d'un cancer du rein n'est retrouvée (108).

En 2014, Salerno et al, ont voulu mettre en évidence un excès de risque de cancer chez des agriculteurs d'une province Italienne. Les agriculteurs ont été comparés à la population active de la même province, et tous les cas incidents de cancer ont été pris en compte. Pour le cancer du rein, les résultats étaient en faveur d'un excès de risque avec un OR à 2.70 (2.41-2.99) (109).

Jones et al, en 2015, dans le cadre de l'étude AHS, ont voulu évaluer le risque de cancer lors d'une exposition au Diazinon (insecticide organophosphoré). L'étude a été réalisée chez des agriculteurs utilisant le Diazinon dès 1993 et suivie jusqu'en 2011. Pour le cancer du rein, lors d'une utilisation de Diazinon + de 39 jours vie entière, le RR était de 1.77 (0.90-3.51) donc non significatif (110).

Une méta-analyse récente de 2016 de Xie et al, ont inclus onze études sept études de cohortes et quatre études cas/témoins. Pour toutes les études incluses, le risque combiné de développer

un cancer du rein était : RR poolé : 1.10 avec I 95% (1.01-1.19), donc à la limite de -la significativité. L'étude par type de pesticide, montre un méta RR significatif pour les insecticides (1.46 (1.32-1.86) mais pas pour les herbicides (1.22 (0.96-1.54)). Quand on limite l'étude aux articles de « grande qualité » selon le Newcastle–Ottawa Assessment Scale, on se retrouve avec huit articles ayant un RR poolé à 1.31 (1.12-1.51). Cette méta-analyse suggère bien un lien entre pesticides et cancer du rein. Cependant, sur les onze articles, seulement 6 ont des résultats qui sont ajustés sur au moins 3 ou plus facteurs confondants. De plus les études de cohorte ont un suivi faible de moins de 10 ans et on note aussi une grande hétérogénéité entre les études cas/témoins et de cohortes (111).

Une méta analyse de 2018 sur les relations entre le polymorphisme génétique, les expositions professionnelles et les cancers des voies urinaires ont montré, pour le cancer du rein, un lien avec les génotypes GSTM1 et GSTT1. Six études ont été retrouvées sur le cancer du rein, pour ces 6 études, l'OR poolé pour les deux génotypes était de 6.51 (2.85-14.8). Pour le génotype GSTM1 actif seul, l'OR était de 4.38 (2.28-8.41) et pour le génotype GSTT1 actif, l'OR était de 2.59 (1.62-4.15). Cette méta analyse a donc mis en évidence le fait que les personnes ayant les gènes GSTM1 et GSTT1 actifs et étant exposés aux pesticides ont plus de risque de développer un cancer du rein (112).

Il n'y a actuellement pas encore de données suffisamment consensuelles pour affirmer un lien de causalité entre le cancer du rein et les produits phytosanitaires.

Tableau 13 : Articles en rapport avec une exposition professionnelle aux produits phytosanitaires.

<p>Occupational risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. Mellemgaard et al, 1994</p>	<p>Etude cas/témoins de 365 cas de cancer du rein et 396 témoins. Les cas sont identifiés sur le registre national des cancers.</p>	<p>Etude réalisée au Danemark de 1989 à 1992.</p>	<p>Pour les insecticides, OR : 2.2 (0.8-6.8), pour les herbicides, OR : 1.7 (0.7-4.3), les 2 cumulés et une exposition de 20 ans, OR à 3.9 (1-1.5).</p>	<p>On retrouve un excès de risque significatif lors d'une double exposition de plus de 20 ans.</p>
<p>Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. Hu et al, 2002</p>	<p>Etude cas/témoins avec 1279 cas (691 hommes et 588 femmes) et 5370 témoins.</p>	<p>Etude qui se déroule au Canada, dans 8 régions différentes entre 1994 et 1997.</p>	<p>Les résultats pour les herbicides montrent un OR à 1.6 avec IC 95% (1.3-2.0).</p>	<p>Les résultats mettent un lien statistiquement significatif entre cancer du rein et exposition aux herbicides.</p>
<p>Glutathione S-transferases M1-1 and T1-1 as risk modifiers for renal cell cancer associated with occupational exposure to chemicals. Buzio et al, 2003</p>	<p>Etude cas/témoins, avec 100 cas atteints de cancer du rein et 200 témoins. Les génotypes sont recherchés par PCR.</p>	<p>Etude italienne, pas d'information sur la période de recrutement.</p>	<p>Pour les génotypes GSTM1+ vs GSTM1- exposés aux pesticides on a un OR à 3.46 (1.12-10.74).</p>	<p>L'hypothèse qu'un profil génétique « GSMP1 et GSTT1 » positif augmenterait le risque de développer un cancer du rein lors d'une exposition aux pesticides est plausible, mais à nuancer du fait du degré de significativité $p > 0.05$.</p>
<p>Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to Atrazine in the Agricultural Health Study. Rusiecki et al, 2004</p>	<p>Etude de cohorte, se basant sur la cohorte de l'AHS (89000 agriculteurs et leurs conjoints). Pour cette étude restrictions à 53943 utilisateurs de l'atrazine.</p>	<p>Etude qui se déroule dans l'Iowa et la Caroline du Nord, de 1993 à 1997. 2 paramètres d'exposition : l'exposition vie entière (LD) et l'exposition vie entière pondérée par l'intensité d'exposition (IWLD).</p>	<p>Pour LD : le RR est de 0.58 (IC=0.15-2.25) et pour l'IWLD : le RR est de 0.43 (IC=0.12-1.54).</p>	<p>Pas d'association entre cancer du rein et exposition à l'atrazine.</p>
<p>Cancer Incidence among Glyphosate-Exposed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. De Roos et al, 2005</p>	<p>Point de départ la cohorte de l'AHS mais limitation à 57311 agriculteurs utilisant le glyphosate.</p>	<p>Prise en compte de tous les cas incidents de cancer jusqu'en décembre 2001.</p>	<p>Pour le cancer du rein on retrouve un RR à 1.6 avec IC (0.7-3.8). Et pour des expositions le RR est à 0.7 avec IC (0.3-1.6).</p>	<p>Pas de résultats significatifs pour l'exposition au glyphosate et le cancer du rein même pour des expositions cumulées.</p>

<p>Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione-S-transferase polymorphisms. Karami et al, 2008</p>	<p>Etude cas/témoins avec 1097 cas et 1476 témoins, tous les cas incidents de 20 à 88 ans.</p>	<p>C'est une étude européenne (Roumanie, Russie, Pologne et Rep.Tcheque) entre 1999 et 2003.</p>	<p>Les résultats pour les GSTM1 + on a un OR=4 avec IC (1.55-10.33), pour GSTT1+, on a un OR=2.28 (1.11-4.67) et pour les deux génotypes positifs on a un OR=6.47 (1.82-23) avec un degré de significativité inférieur à 0.05.</p>	<p>Cet article appuie l'hypothèse d'une implication des génotypes GSTM1 et GSTT1 dans l'apparition des cancers du rein chez les personnes exposées aux pesticides.</p>
<p>A Review of Pesticide Exposure and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study Cohort. Weichenthal et al, 2010</p>	<p>Revue de la littérature sur la relation entre l'exposition aux pesticides et l'incidence de cancer. 28 publications ont été analysées.</p>	<p>Prise en compte de toutes les publications utilisant la cohorte de l'AHS et publiées avant mars 2009.</p>	<p>6 études sur le cancer du rein et différents produits phytosanitaires ont été analysées, certains sont cités ci-dessus, une étude sur le trifluraline retrouve un RR à 2 avec IC (0.75-5.65).</p>	<p>Pas de résultat statistiquement significatif pour l'exposition aux malathion, trifluraline, azatine, glyphosate, chlorpyrifos, et imazethapyr.</p>
<p>Atrazine and Cancer Incidence Among Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study (1994–2007). Freeman et al, 2011.</p>	<p>Cohorte identique à celle du dessus.</p>	<p>Poursuite de l'étude de 1994 à 2007.</p>	<p>Pour LD : le RR est de 1.21 (IC 0.69-2.13) et pour l'IWLD : le RR est de 1.02 (IC 0.59-1.76).</p>	<p>Pas d'association retrouvée malgré l'allongement de la durée du suivi.</p>
<p>Cancer risk among farmers in the Province of Vercelli (Italy) from 2002 to 2005: an ecological study. Salerno et al , 2014</p>	<p>Etude cas/témoins dans la province de Vercelli en Italie.</p>	<p>Pris en compte des cas incidents de cancer chez les agriculteurs de la province et comparaison avec la population générale.</p>	<p>Pour le rein, l'OR était de 2.70 (2.41-2.99).</p>	<p>Mise en évidence d'un excès de risque significatif chez les agriculteurs de développer un cancer du rein.</p>

<p>Incidence of solid tumours among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide diazinon in the Agricultural Health Study: an updated analysis. Jones et al, 2015</p>	<p>Utilisation de la cohorte de l'AHS et prise en compte des agriculteurs exposés au Diazinon.</p>	<p>Agriculteurs de Caroline du Nord et de l'Iowa utilisant le Diazinon depuis 1993 et suivi jusqu'en 2011.</p>	<p>Pour le cancer du rein et une utilisation de plus de 39 jours vie entière, le RR était de 1.77 (0.90-3.51) donc non significatif.</p>	<p>L'excès de risque n'est pas significatif.</p>
<p>Association between pesticide exposure and risk of kidney cancer: a meta-analysis. Xie et al, 2016</p>	<p>Méta analyse incluant 11 études dont 7 études de cohortes et 4 études cas/témoins.</p>	<p>Prise en compte des études publiés jusqu'au 1^{er} mars 2015.</p>	<p>Parmi toutes les études, le RR combiné est de 1.10 avec IC95% (1.01-1.19) et quand on se limite aux articles de grandes qualités le RR est de 1.31 avec IC95% (1.12-1.51).</p>	<p>Augmentation de 31% du risque de cancer du rein concernant les articles de grandes qualités cependant à nuancer devant les facteurs de confusion, le temps de suivi des études et l'hétérogénéité des résultats de chaque étude.</p>
<p>Occupational exposures and genetic susceptibility to urinary tract cancers: a systematic review and meta-analysis. Stojanovic et al, 2018</p>	<p>Méta analyse sur les relations entre polymorphisme génétique, exposition professionnelle et cancer des voies urinaires.</p>	<p>6 études sur le cancer du rein en lien avec les génotypes GSTM1 et GSTT1.</p>	<p>Pour les 2 génotypes l'OR était de 6.51 (2.85-14.8) ; pour le génotype GSTM1, l'OR était de 4.38 (2.28-8.41) et pour le génotype GSTT1, l'OR était de 2.59 (1.62-4.15).</p>	<p>Mise en évidence d'un lien entre les individus avec un génotype GSTM1/GSTT, l'exposition aux pesticides et l'apparition d'un cancer du rein.</p>

k. Le cas du Chloracétal C5

En janvier 2003, l'Institut de veille sanitaire (InVS) était saisi par les ministères chargés de la Santé et du Travail pour explorer une suspicion de cluster de cancer du rein parmi les salariés d'une usine chimique de Commentry dans l'Allier. L'alerte concernait 10 salariés de l'usine, tous atteints d'adénocarcinomes du parenchyme rénal (113).

Cette entreprise fabrique de la vitamine et des acides aminés pour la supplémentation alimentaire des animaux. Un nouveau procédé de fabrication de la vitamine A utilisant du chloracétal C5 était suspecté d'être en cause. Cependant, de nombreux autres produits chimiques reconnus comme CMR étaient utilisés dans cette usine.

Une investigation épidémiologique en 2 parties a été mise en place pour voir le lien entre le chloracétal C5 et le cancer du rein : une étude de cohorte pour étudier la mortalité et la morbidité puis une étude cas/témoins pour étudier la relation entre le cancer du rein et le chloracétal. Les résultats ont montré un sur risque de mortalité chez les femmes par cancer du rein, et un excès de risque de cancer du rein lors de fortes expositions au Chloracétal C5 mais qui devient non significatif après ajustement sur le dépistage (cf tableau 14) (114).

Bien que le lien étiologique entre le chloracétal C5 et le cancer du rein ne puisse être formellement affirmé (biais de confusion : autres substances, faible effectif de population), au vu des études expérimentales qui montrent une génotoxicité de la substance, il est légitime de s'interroger sur son classement comme substance CMR. Pour ceci, l'Anses a été saisie par l'InVS en 2011 pour engager une réflexion en ce sens. Et a conclu comme suit : « le chloracétal C5 n'a pas fait l'objet d'un pré-enregistrement ni d'un enregistrement dans le cadre du règlement REACH. Le lien étiologique formel ne peut être établi du fait des nombreuses substances utilisées en complément avec le chloracétal C5 et dont certaines sont classées CMR par le CIRC » (115).

Tableau 14 : Articles en rapport avec une exposition professionnelle au chloracétal C5.

<p>An extensive epidemiological investigation of a kidney cancer cluster in a chemical plant: what have we learned?</p> <p>Iwatsubo et al, 2010</p>	<p>Etude de cohorte.</p>	<p>Salariés ayant travaillés plus de 6 mois, soit 2522 personnes, l'âge moyen est de 26 ans. 559 sont morts, 474 hommes et 85 femmes.</p>	<p>Etude se déroulant de 1960 à 2003.</p>	<p>Chez l'homme, le SMR par cancer du rein est de 1.10 (0.30-2.82) et chez les femmes, le SMR est de 5.31 (1.09-15.51).</p>	<p>Chez les hommes l'excès de risque n'est pas significatif, cependant chez les femmes il existe un excès significatif de décès par cancer du rein.</p>
<p>An extensive epidemiological investigation of a kidney cancer cluster in a chemical plant: what have we learned?</p> <p>Iwatsubo et al, 2010</p>	<p>Etude cas/témoins.</p>	<p>Parmi les sujets de la cohorte, 18 cas de cancer du rein et 82 témoins tirés au sort et appariés sur le sexe et l'âge.</p>	<p>Les cas de cancer du rein pris sont ceux survenus entre 1980 et 2003.</p>	<p>OR à 10.5 (1.9-57.8) pour une exposition cumulée au chloracétal C5 pour la catégorie supérieure ou égale au 75^o percentile. Après ajustement sur le dépistage, OR est à 4.7 (0.8-29.8).</p>	<p>Les OR augmentent avec l'indice d'exposition cumulée et est significatif pour une exposition importante. Par contre, après ajustement sur le dépistage, les résultats ne sont plus significatifs. Cet ajustement entraîne un phénomène de sur ajustement.</p>

1. Le chlorure de vinyle monomère (CVM)

Le CVM est un agent chimique évalué comme cancérigène par le CIRC. Une étude cas/témoins de 2008 en Espagne, a étudié la relation entre apparition de cancer et exposition au chlorure de vinyle. Pour cela, deux populations de travailleurs ont été étudiés, les travailleurs d'une usine de PVC (population A) et ceux d'une usine de papier (population B). En tout, la population A compte 285 travailleurs et la B en compte 281 (les femmes et les travailleurs depuis moins d'un an ont été exclus). Premièrement, les deux usines ont été comparées au registre d'incidence des cancers de la communauté basque. On obtient un rapport d'incidence proportionnel standardisé (RIPS) qui pour le cancer du rein est de 325(65-782) pour l'usine A et 140(2-513) pour l'usine B. Secondairement, une étude cas/témoins est réalisée entre l'usine A (cas) et l'usine B (témoin), on ne retrouve pas de risque significatif de développer un cancer du rein en travaillant dans l'usine A par rapport à B. Au total, il n'y a pas de risque de développer un cancer du rein en travaillant au contact du chlorure de vinyle, cependant, c'est une étude de courte durée avec un petit échantillon (116).

ANALYSE DES DOSSIERS SOUMIS AU CRRMP

A. Généralité et présentation du CRRMP

En France depuis la loi du 25 octobre 1919, les régimes de sécurité sociale permettent la reconnaissance et la réparation de maladies inscrites dans les tableaux de maladie professionnelles indemnisables. Cette liste de maladie est fixée par un législateur et le cancer du rein n'apparaît pas dans cette liste. Mais depuis la loi du 27 janvier 1993, une procédure complémentaire permet également de reconnaître le caractère professionnel d'une maladie apparaissant dans le tableau mais dont certaines conditions administratives ne sont pas remplies (alinéa 3 de l'article L461-1 du Code de Sécurité Sociale) ou d'une maladie n'apparaissant pas dans les tableaux de MP mais sous certaines conditions : selon l'alinéa 4 de l'article L461-1 du Code de Sécurité Sociale, si la maladie entraîne une incapacité permanente supérieure ou égale à 25% ou le décès de la victime, la maladie peut être reconnue d'origine professionnelle s'il est établi un lien direct et essentiel entre l'activité professionnelle de la victime et la maladie (117). Dans le cadre de ce système complémentaire de reconnaissance, la CPAM doit constituer un dossier et le transmettre au Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles chargé d'établir le lien de causalité entre la maladie et l'activité professionnelle.

Les CRRMP, ont donc été créés en 1993. Il existe 16 CRRMP en France métropolitaine et ils étudient les dossiers provenant du régime général, agricole, minier et aussi des régimes spéciaux (SNCF, EDF...). Un CRRMP se compose de 3 médecins experts (médecin conseil régional de la sécurité social, médecin inspecteur du travail, professeur d'université ou un praticien hospitalier compétent en risques professionnels), d'un ingénieur conseil de la CARSAT, d'un médecin rapporteur et d'une équipe administrative.

Il nous a paru intéressant de rechercher tous les dossiers concernant les cancers du rein qui ont été soumis au CRRMP de la région des hauts de France de 2005 à avril 2017 et de les analyser.

B. Matériels et Méthode

C'est une étude épidémiologique descriptive et rétrospective sur les dossiers de cancer du rein présentés au CRRMP au titre de l'alinéa 4 de l'article L461-1 du Code de Sécurité Sociale. De 2005 à avril 2017, quarante dossiers ont été présentés au CRRMP. Tous les dossiers ont été inclus dans l'étude. Sur ces quarante dossiers, notre méthodologie a été de recueillir pour chacun d'eux :

- Une partie administrative comprenant : le sexe, l'année de naissance, l'année de la déclaration au CRRMP, la CPAM de déclaration et si la personne était décédée au moment de l'enquête ou non.

- Une partie médicale comprenant : l'histoire de la maladie, l'IMC, le tabagisme, la présence ou non d'une HTA, la date du diagnostic, le type d'anatomopathologie et le traitement.

- Une partie professionnelle comprenant : le secteur d'activité de l'entreprise, le poste de travail occupé et incriminé, les types d'expositions et la période de travail.

- Une partie enquête : par qui les données ont été recueillies, l'avis ou non de l'employeur, l'avis ou non du médecin du travail, l'avis ou non de la CARSAT et l'avis du CRRMP.

Toutes ces données ont été encodées sur un tableur Excel puis analysées.

C. Résultats :

1) Description de la population étudiée.

Sur les 40 dossiers, la moyenne d'âge des patients est de 59 ans, avec une majorité d'hommes (90%). La population est majoritairement composée de fumeurs (16 vs 9) d'hypertendus (12 vs 9) et de personne dont l'IMC est supérieur à 30 (8 personnes). Du point de vue histologique, le carcinome à cellules claires est le plus représenté. A noter qu'une partie importante des données est manquante pour certains paramètres, plus de 57% de données manquantes pour l'HTA par exemple.

Tableau 15 : Description de la population

Sexe	Homme	36
	Femme	4
Age	40-50 ans	8
	50-60 ans	17
	60-70 ans	12
	>70 ans	4
HTA	Donnée manquante	19
	Oui	12
	Non	9
Tabac	Donnée manquante	15
	Oui	16
	Non	9
IMC	Donnée manquante	23
	20<IMC<24	6
	25<IMC<30	3
	IMC>30	8
Anatomo-pathologie	Donnée manquante	7
	Carcinome à cellules claires	30
	Carcinome papillaire du rein	1
	Carcinome à cellules chromophobes	1
	Leyomyosarcome rénal	1

Concernant la partie administrative, dans 77.5% des cas les données ont été recueillies auprès du salarié, pour les 22.5% restant ce sont les ayants droit qui ont fourni les informations nécessaires. En effet, 9 personnes étaient décédées lors de la demande. Dans 70% des dossiers, l'employeur a émis son avis. Cependant seulement 30% des médecins du travail ont donné leur avis au CRRMP sur le lien entre la pathologie déclarée et le poste de travail. Les salariés ont été orientés pour 17.5% d'entre eux par les consultations de

pathologies professionnelles et le certificat médical initial a été réalisé au moment de la consultation. A noter que pour cette information il y a 82.5% de données manquantes. Les déclarations ont eu lieu entre 2005 et avril 2017. Les années où il y a eu plus de déclarations sont 2010 et 2012. Concernant les caisses de déclarations, ce sont celles de l'Artois, des Flandres, de l'Aisne, de l'Oise, de la Somme, de Douai, de Valenciennes, de Lens, ainsi que de la MSA de la Somme et du NPDC mais aussi du TASS d'Evry, de Caen, de Bobigny ou celui de Créteil. Au total sur les 40 dossiers étudiés, 13 ont eu un avis favorable du CRRMP contre 27 refus.

2) Description des avis favorables

Dans 32.5% des cas le CRRMP a conclu à un lien de causalité entre la pathologie et le poste de travail. Ci-dessous les cas favorables :

Tableau 16 : Les dossiers avec avis favorable du CRRMP

Sujet	Tabac	HTA	IMC	Poste de Travail	Exposition	Période d'exposition
Homme de 55 ans	NC	NC	30	Chef lamineur en métallurgie	Plomb et Cadmium	1972 à 2001 (28 ans)
Homme de 58 ans	10 PA	Oui	25	Ouvrier en imprimerie	Encre et solvants chlorés	1972 à 2002 (30 ans)
Homme de 64 ans	Non	NC	NC	Aide chimiste en pétrochimie	TCE, Amiante et Arsenic	1960 à 1999 (39 ans)
Homme de 61 ans	NC	NC	NC	Technicien chimiste	TCE	1966 à 2001 (35 ans)
Femme de 61 ans	NC	NC	NC	Ouvrière spécialisée	TCE et Dichlorométhane	1980 à 2006 (26 ans)
Homme de 59 ans	NC	NC	NC	Ouvrier en chaudronnerie	TCE, Amiante et Solvant	1982-2003 (21 ans)
Homme de 68 ans	37 PA	Non	36	Responsable atelier raffinage	Plomb, Cadmium et Arsenic	37 ans
Homme de 62 ans	NC	Oui	NC	Agent d'exploitation et de maintenance	TCE	1973-2005 (32 ans)
Homme de 50 ans	Non	HTA	21	Service sécurité	Chloracetal C5	1995-2002 (7 ans)
Homme de 67 ans	Non	NC	NC	Mécanicien d'entretien	TCE, Huile et Graisse	1967-2003 (36 ans)
Homme de 69 ans	NC	Oui	NC	Mécanicien d'entretien	TCE, Huile et Graisse	1967-1988 (21 ans)
Homme de 65 ans	20 PA	Oui	37	Technicien de maintenance	TCE	1976-2009 (33 ans)
Homme de 74 ans	Non	Non	NC	Soudeur/Tuyauteur	Fumée de soudage, HAP, Solvant	1957-1993 (36 ans)

On remarque donc que sur ces 13 avis favorables, 8 sont en rapport avec une exposition au TCE, 3 aux métaux lourds, 1 aux solvants chlorés et à l'encre, 1 aux fumées de soudage avec co-exposition aux HAP et aux solvants et 1 autre au chloracetal C5. La période d'exposition moyenne était de 29.3 ans. A noter que sur ces 12 cas favorables, on a retrouvé chez 7 de ces salariés des facteurs de risque individuels de cancer du rein.

3) Comparatif de données selon l'avis du CRRMP

3.1. Les avis motivés du médecin du travail et de l'employeur

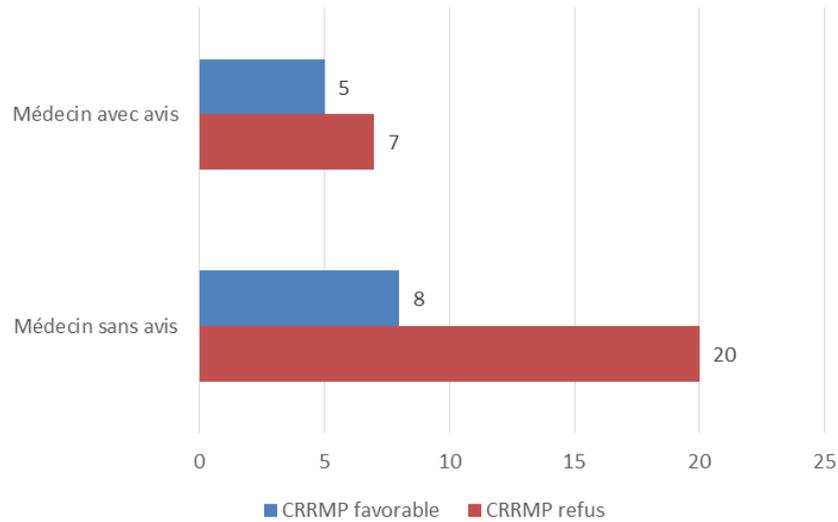


Figure 1: Nombre d'avis du médecin selon l'avis du CRRMP

Le médecin du travail avait transmis un avis motivé dans 5 dossiers sur 13 (38%) ayant obtenu une décision favorable du CRRMP et dans 7 dossiers sur 27 (26%) ayant un avis défavorable du CRRMP. L'absence d'avis du médecin du travail est donc pénalisante pour une conclusion favorable. Dans 100% des cas où les médecins du travail ont donné leur avis, il était identique à celui du CRRMP.

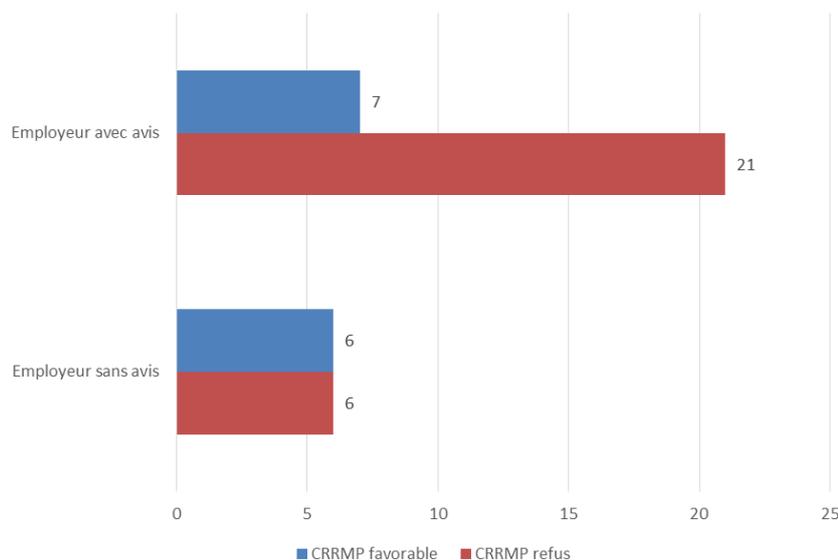


Figure 2 : Nombre d'avis de l'employeur selon l'avis du CRRMP

Lorsque l'employeur émet son avis, la décision est défavorable dans 75% des cas.

3.2. Les facteurs confondants

Du point de vue médical, il nous a paru intéressant de croiser les données en fonction des principaux facteurs confondants connus : l'HTA, l'IMC et le tabagisme avec l'avis du CRRMP.

Tableau 17 : Avis du CRRMP en fonction des facteurs confondants connus.

Avis du CRRMP / HTA	Donnée manquante	Oui	Non	Total général
Refus	14	8	5	27
Favorable	5	4	4	13
Total général	19	12	9	40

Avis du CRRMP / Tabac	Donnée manquante	Oui	Non	Total général
Refus	10	13	4	27
Favorable	5	3	5	13
Total général	15	16	9	40

Avis du CRRMP / IMC	Donnée manquante	20>IMC<24	25>IMC<29	IMC>30
Refus	15	5	2	5
Favorable	8	1	1	3
Total général	23	6	3	8

On remarque sur ce tableau 17 concernant l'HTA, que sur les 40 dossiers, 12 patients avaient de l'HTA (19 données manquantes). Sur ces 12 hypertendus 8 n'ont pas été reconnus en maladie professionnelle et les 4 dossiers avec HTA qui ont été reconnus comme maladie professionnelle concernent des dossiers avec une exposition au TCE (2 dossiers), au chloracetal C5 et aux encres et solvants d'imprimerie. Pour le tabagisme, sur les 40 dossiers, 16 personnes étaient fumeuses ou ont été fumeuses et sur ces 16 personnes, 3 ont eu un avis « favorable » du CRRMP. Ces cas concernent, un ouvrier d'imprimerie avec un tabagisme estimé à 10PA sevré depuis 2003 soit 2 ans avant de passer devant le CRRMP, un ouvrier d'une entreprise de métallurgie, sevré depuis 1992 soit 21 ans avant de passer devant le CRRMP, exposé au plomb, cadmium et arsenic et un technicien de maintenance dans une entreprise de mécanique automobile exposé au TCE avec un tabagisme estimé à 20PA. Pour l'IMC, on remarque que sur les 40 dossiers, 8 personnes sont atteintes d'obésité (IMC sup à 30) et sur ces 8 obèses, 3 ont eu un avis favorable du CRRMP pour leur déclaration en maladie professionnelle. Ces 3 cas concernaient, deux salariés d'une entreprise de métallurgie exposés au cadmium, plomb et à l'arsenic et un salarié d'une entreprise de mécanique

automobile exposé au TCE. Pour les personnes en surpoids, un dossier a obtenu un avis « favorable » il concernait l'ouvrier de l'imprimerie déjà cité pour son tabagisme.

3.3. Les secteurs d'activités

Concernant la partie travail, on retrouve dans ces dossiers une récurrence dans les codes NAF pour les activités de culture et d'élevage, le secteur de l'imprimerie, le secteur de l'industrie chimique, le secteur de l'automobile, le secteur de la métallurgie, le BTP et les travaux d'installations d'eau, de gaz et d'électricité. Ont été croisées les données entre les codes NAF et l'avis du CRRMP, afin de vérifier si un secteur d'activité était plus favorable à la reconnaissance en maladie professionnelle. (Cf. tableau 18)

Tableau 18 : Avis du CRRMP en fonction des secteurs d'activité.

Secteur d'activité/avis CRRMP	Favorable	Défavorable	Total
Culture et élevage	0	6	6
Imprimerie	1	1	2
Industrie chimique et pétrochimique	3	2	5
Industrie automobile/mécanique/manufacturière	4	7	11
Industrie du métal/sidérurgie	3	3	6
Production d'eau, de gaz et d'électricité	0	3	3
BTP	0	2	2
Activité portuaire	2	1	3
Milieu Hospitalier	0	2	2
Total	13	27	40

On remarque donc que les industries automobile/mécanique/manufacturière sont les secteurs d'activités les plus fréquemment représentés dans les cas de cancer du rein déclarés suivis du milieu agricole, de la chimie/pétrochimie et de la métallurgie. L'avis du CRRMP a toujours été défavorable dans le secteur agricole, dans la production d'eau, de gaz et électricité, dans le secteur hospitalier et dans le BTP. Pour les autres secteurs l'avis du CRRMP était partagé.

Concernant les patients ayant travaillé dans l'industrie chimique et pétrochimique, les cas favorables selon le CRRMP concernent :

1. Un aide chimiste, non-fumeur, qui aurait été exposé à l'amiante, au TCE, au PERC, à l'arsenic et au benzène durant toute sa carrière.

2. Un technicien chimiste qui aurait été exposé au TCE durant toute sa carrière.
3. Un technicien sécurité, non-fumeur et qui aurait été exposé au chloracétal C5 de 1995 à 2002.

Pour les cas de refus, il y a un technicien en spectrométrie exposé aux fibres de carbone et graphite, qui est hypertendu chronique et un homme travaillant pour une société de raffinerie de pétrole, tabagique, exposé à l'amiante et au benzène.

Concernant les patients ayant travaillé dans l'industrie métallurgique et sidérurgique, les cas favorables du CCRMP concernent :

1. Un chef lamineur de 55 ans, non-fumeur, avec un IMC à 30, exposé pendant 28 ans au plomb et au cadmium.
2. Un responsable d'atelier en fonderie, de 68 ans, IMC à 36, tabagisme sévère de 37 PA, exposé au plomb, cadmium et à l'arsenic.
3. Un tuyauteur/soudeur de 74 ans, dans une société de construction de structure métallique, exposé de 1957 à 1993 aux HAP, à l'amiante et aux solvants chlorés.

Pour les cas de refus, on retrouve un homme responsable de chantier avec une exposition à l'amiante, un tourneur/fraiseur tabagique actif et hypertendu, exposé aux huiles de coupe et un formateur mécanicien dans une entreprise de métallurgie.

Concernant les cas de l'industrie automobile, mécanique et manufacturière, les cas favorables du CCRMP concernent :

1. Une femme de 61 ans, ouvrière de fabrication dans une entreprise de fabrication de transmissions automobiles, elle a été exposée de 1980 à 2006 au TCE, au dichlorométhane.
2. Un homme de 67 ans travaillant dans une entreprise de préparation de laine comme mécanicien d'entretien et exposé au TCE et à différentes huiles et graisses.
3. Un homme de 69 ans travaillant dans la même entreprise de préparation de laine et exposé également au TCE et à des huiles et graisses.
4. Un technicien de maintenance de 65 ans, travaillant dans une entreprise de mécanique automobile avec un IMC à 37, tabagisme et hypertendu mais exposé au TCE et à d'autres solvants chlorés.

Pour les cas de refus, il y a un agent d'entretien exposé au TCE, aux solvants et à l'amiante, ayant fait sa demande en 2005 mais avec un tabagisme actif ; un homme travaillant en teinturerie avec un IMC à 35 ; un homme de 63 ans opérateur dans une entreprise de production de cheminée ; une femme de 47 ans travaillant dans une entreprise de fabrication de peinture ; une femme de 54 ans travaillant comme assembleuse et exposée à l'amiante ; un carrossier de 41 ans tabagique et exposé aux solvants chlorés et un agent de maintenance de 49 ans dans une entreprise de mécanique automobile avec un IMC à 31 et hypertendu, exposé aux HAP et huiles de coupe.

Concernant les cas de l'activité portuaire ayant un avis favorable du CRRMP :

1. Un Chaudronnier de 59 ans exposé de 1998 à 2003 au TCE, aux solvants et à l'amiante.
2. Un Agent de maintenance de 62 ans travaillant dans le portuaire exposé au TCE.

Le cas ayant un avis défavorable concerne un docker ayant 67 ans au moment de la déclaration et déclarant être exposé à l'amiante et aux gaz d'échappement.

Concernant les cas de l'imprimerie :

Il s'agit pour le cas favorable d'un ouvrier en imprimerie de 58 ans exposé de 1972 à 2002 aux encres et aux solvants avec un tabagisme sévère de 10 PA depuis 2003 (2 ans avant de passer devant le CRRMP). Pour le cas de refus, il s'agit d'un électromécanicien en imprimerie de 68 ans exposé de 1966 à 1997 au plomb aux solvants et aux encres avec comme facteur confondant un tabagisme à 48 PA non sévère et une HTA connue.

Concernant les cas du BTP :

Tous les dossiers ont eu un avis négatif du CRRMP. Il s'agit d'un peintre en bâtiment de 55 ans au moment de la déclaration qui déclare une exposition au TCE et solvant sans aucune preuve objective et l'autre dossier concerne un chef d'équipe dans le bâtiment de 57 ans avec un tabagisme actif de 10 PA et qui déclare une exposition à l'amiante.

Concernant les cas travaillant dans le milieu hospitalier :

Tous les dossiers ont eu un avis négatif du CRRMP. Il s'agit d'une technicienne de laboratoire à l'hôpital de 59 ans exposée à l'éthanol, au méthanol et à l'éther et d'un moniteur de personne en situation de handicap en atelier laverie en milieu hospitalier de 73 ans.

Concernant les cas du secteur agricole :

Tous les dossiers ont eu un avis négatif du CRRMP, un cas concernait un homme de 56 ans conducteur PL de produits phytosanitaires, les autres concernaient des ouvriers d'exploitations agricole en contact avec des produits phytosanitaires.

Concernant les cas du secteur de production d'eau, de gaz et d'électricité :

Tous les dossiers ont eu un avis négatif. Les dossiers concernaient : un homme de 55 ans électricien depuis 30 ans, un homme de 47 ans plombier/chauffagiste avec un IMC supérieur à 30, et un tabagisme sévère de 20 PA et un homme de 50 ans, monteur/câbleur avec des facteurs confondants (HTA, obésité et tabac actif).

3.4. Les expositions

Pour ce qui est des expositions et pour une meilleure visibilité on a regroupé les toxiques en grandes familles.

Les familles auxquelles les salariés ont été le plus souvent exposés sont par ordre décroissant, les solvants, l'amiante, les métaux, le TCE, les HAP, les produits phytosanitaires et la fumée de soudage. Du fait de l'importance du TCE et de sa reconnaissance comme cancérigène avéré par le CIRC, il a été décidé de le mettre à part des solvants.

Tableau 19 : Réurrence des expositions.

Expositions	Réurrence
Solvants (tous types)	19 fois
Amiante	15 fois
TCE	10 fois
HAP	10 fois
Métaux (plomb, cadmium, arsenic, nickel)	10 fois
Produits phytosanitaire	6 fois
Fumée de soudage	1 fois

Pour le TCE : on retrouve 10 personnes exposées, sur ces 10 on retrouve 2 refus du CRRMP.

Tableau 20 : Avis du CRRMP en fonction de l'exposition au TCE.

Salariés	Travail	Tabac	Avis du CRRMP
Homme de 64 ans	Aide chimiste	Non	Favorable
Homme de 61 ans	Technicien chimiste	Donnée manquante	Favorable
Femme de 61 ans	Ouvrière spécialisée dans une entreprise de boîte de transmission	Donnée manquante	Favorable
Homme de 59 ans	Ouvrier en chaudronnerie puis en maintenance	Donnée manquante	Favorable
Homme de 62 ans	Mécanicien de maintenance	Donnée manquante	Favorable
Homme de 67 ans	Mécanicien de maintenance	Non	Favorable
Homme de 69 ans	Mécanicien de maintenance	Oui 25 PA sévère	Favorable
Homme de 65 ans	Mécanicien de maintenance	Oui	Favorable
Homme de 67 ans	Agent d'entretien	Oui, non sévère	Refus
Homme de 55 ans	Peintre en bâtiment	Donnée manquante	Refus

Sur le tableau 20, on remarque que le travail en maintenance est sujet à l'exposition au TCE et donc à l'avis favorable du CRRMP pour la reconnaissance en maladie professionnelle. Les deux cas qui ont été refusés sont, pour le premier, un refus dû au facteur confondant le tabac et de plus, on n'a pas retrouvé de données objectives sur cette exposition au TCE. L'autre refus, pour le peintre en bâtiment et aussi dû à un manque de données objectives de l'exposition au TCE.

Pour l'amiante : on retrouve en tout 15 expositions, sur ces 15, seuls 3 salariés ont eu un avis favorable par le CRRMP. Sur ces trois cas, deux sont des salariés ayant une co-exposition au TCE et ne fumant pas et le dernier est non-fumeur. Il est tuyauteur/soudeur dans une entreprise fabriquant des structures métalliques et ayant une co-exposition avec la fumée de soudage. Pour les cas de refus, 7 des salariés sont ou ont été des fumeurs.

Tableau 21 : Avis du CRRMP en fonction de l'exposition à l'amiante.

Salariés	Travail	Tabac	Avis du CRRMP
Homme de 74 ans	Tuyauteur/soudeur	Non-fumeur	Favorable (co-exposition à la fumée de soudage)
Homme de 64 ans	Aide chimiste	Non-fumeur	Favorable (co-exposition au TCE)
Homme de 59 ans	Agent de maintenance	Donnée manquante	Favorable (co-exposition au TCE)
Homme de 67 ans	Agent d'entretien	Oui, non sevré	Refus (co-exposition au TCE sans donnée objective)
Homme de 59 ans	Responsable de chantier	Donnée manquante	Refus
Femme de 54 ans	Assembleuse de métier à tisser	Donnée manquante	Refus
Homme de 55 ans	Electricien industriel	Fumeur	Refus
Homme de 47 ans	Plombier-chauffagiste	Fumeur	Refus
Homme de 68 ans	Electromécanicien dans une imprimerie	Fumeur, 48 PA	Refus
Homme de 57 ans	Ouvrier dans le BTP	Fumeur 10PA	Refus
Homme de 49 ans	Agent de maintenance	Donnée manquante	Refus
Homme de 50 ans	Electricien	30 PA sevré	Refus
Homme de 63 ans	Agent de fabrication de cheminée	3 PA sevré	Refus
Homme de 67 ans	Docker	25 PA sevré	Refus
Homme de 76 ans	Chef opérateur en raffinerie	Fumeur	Refus

Concernant les métaux, on retrouve chez ces salariés des expositions au cadmium, au plomb, à l'arsenic et au nickel. Sur les 7 salariés exposés aux métaux, 3 ont eu un avis favorable du CRRMP, à noter qu'une co exposition au TCE existe dans un de ces cas. (cf. tableau).

Tableau 22 : Avis du CRRMP en fonction de l'exposition aux métaux.

Salariés	Travail	Tabac	Exposition	Avis CRRMP
Homme de 55 ans	Chef lamineur	Donnée manquante	Plomb et Cadmium	Favorable
Homme de 64 ans	Aide chimiste	Non-fumeur	Arsenic	Favorable (co-exposition au TCE)
Homme de 68 ans	Chef d'atelier de fonderie	37 PA sevré en 1992	Plomb, Cadmium, Arsenic	Favorable
Homme de 47 ans	Plombier/Chauffagiste	Oui 20 Pa sevré en 2000	Plomb	Refus
Homme de 68 ans	Electromécanicien dans une imprimerie	Oui 48 PA	Plomb	Refus
Homme de 51 ans	Ouvrier Agricole	Donnée manquante	Cadmium	Refus
Homme de 55 ans	Electricien	Oui	Nickel	Refus

Pour le cas de l'ouvrier agricole, le refus de sa prise en charge est basé sur le fait que l'utilisation du cadmium dans son dossier était notée « très occasionnelle » d'où le refus en maladie professionnelle même si le cadmium est considéré comme potentiellement cancérigène pour le rein. Pour les refus concernant l'électricien, le nickel n'a pas été suspecté comme étant cancérigène pour le rein et ce patient avait un tabagisme actif au moment de sa déclaration. Pour l'électromécanicien, le tabagisme actif et la notion d'une HTA connue sont des facteurs confondants importants. Enfin pour le plombier/chauffagiste, outre le tabagisme sevré, on peut estimer que l'exposition au plomb est moindre dans son secteur d'activité comparé à une entreprise de métallurgie.

Concernant l'exposition aux HAP, on retrouve 7 cas de salariés exposés aux HAP et demandant une reconnaissance en MP. Sur ces 7 cas, 2 ont eu un avis favorable. Cependant ces 2 cas avaient une co-exposition avec le TCE.

Tableau 23 : Avis du CRRMP en fonction de l'exposition aux HAP.

Salarié	Travail	Tabac	Exposition	Avis du CRRMP
Homme de 67 ans	Mécanicien d'entretien	Non-fumeur	Huile et graisse	Favorable (co-exposition au TCE)
Homme de 69 ans	Mécanicien d'entretien	Non-fumeur	Huile et graisse	Favorable (co-exposition au TCE)
Homme de 57 ans	Tourneur/Fraiseur	40 PA sevré	Huile de coupe	Refus
Homme de 57 ans	Ouvrier du BTP	10 PA	Dérivé de pétrole	Refus
Homme de 49 ans	Agent de maintenance	Donnée manquante	Huile de coupe	Refus
Homme de 72 ans	Formateur mécanicien	Donnée manquante	Huile de coupe/Graisse	Refus
Homme de 67 ans	Docker	25 PA sevré	Gaz d'échappement	Refus

Pour l'exposition **aux solvants**, on retrouve en tout 13 cas d'exposition à des solvants à l'exclusion du TCE. Sur ces 13 cas, 6 ont eu un avis favorable du CRRMP, mais dans ces 6 cas, il y avait une co-exposition avec des agents cancérigènes avérés ou potentiels pour le CIRC pour le rein. Il s'agit du TCE, de l'arsenic, de la fumée de soudage et des activités d'imprimerie.

Tableau 24 : Avis du CRRMP en fonction de l'exposition aux solvants.

Salariés	Travail	Tabac	Exposition	Avis du CRRMP
Homme de 58 ans	Ouvrier de l'imprimerie	10 PA sevré en 2003	Solvants chloré (co exposition aux procédés d'imprimerie)	Favorable
Homme de 59 ans	Ouvrier spécialisé en chaudronnerie	Donnée manquante	Solvant (co-exposition au TCE)	Favorable
Homme de 64 ans	Aide chimiste	Non-fumeur	Benzène et PERC (co – exposition à l'arsenic)	Favorable
Homme de 74 ans	Tuyauteur et soudeur	Non	Solvants chlorés (co-exposition à la fumée de soudage)	Favorable
Homme de 65 ans	Technicien de maintenance	20 PA	Solvants chlorés (co-exposition au TCE)	Favorable
Femme de 61 ans	Ouvrière spécialisée	Donnée manquante	Dichlorométhane (co-exposition au TCE)	Favorable
Homme de 55 ans	Peintre en bâtiment	Donnée manquante	Solvants	Refus
Homme de 67 ans	Agent d'entretien	Oui	Solvants	Refus
Homme de 68 ans	Electromécanicien	48 PA	Solvant	Refus
Homme de 41 ans	Peintre/carrossier	30 PA	Solvants chlorés	Refus
Femme de 59 ans	Technicienne en laboratoire	Non	Ethanol, Méthanol, Esther	Refus
Femme de 47 ans	Opératrice de production usine de peinture	3 PA sevré	Peinture et solvants	Refus
Homme de 76 ans	Chef opérateur en raffinerie	Oui	Benzène	Refus

Pour l'exposition **aux produits phytosanitaires**, tous les salariés exposés (6 en tout) ont eu une réponse négative du CRRMP. Cinq de ses salariés étaient agriculteurs, le dernier était chauffeur poids lourd de produits phytosanitaires.

Au total, ce qui est important à retenir de l'analyse de ces dossiers du CRRMP :

- La moyenne d'âge des salariés est de 59 ans. Or, la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 67 ans dans la littérature. Nous avons donc une population plus jeune.

- Le ratio homme/femme pour le cancer du rein est de 2 dans la littérature, ici nous avons 36 hommes vs 4 femmes, donc un ratio bien plus élevé à 9.

- On remarque que l'industrie chimique, automobile, manufacturière, la métallurgie et la sidérurgie sont les secteurs d'activités où les patients ont le plus souvent un avis favorable du CRRMP.

- Concernant les différentes expositions on retrouve de manière similaire les avis du CRRMP qui concordent avec les classements du CIRC. Ainsi les avis sont favorables lors d'une exposition au TCE, aux procédés d'imprimerie, au cadmium, à l'arsenic et aux fumées de soudage.

DISCUSSION

Ce travail a permis de faire un point global sur les différents facteurs de risques individuels et surtout professionnels qui peuvent être en lien avec un cancer du rein. Il a permis également de faire une synthèse des dossiers soumis au CRRMP dans le cadre d'une demande de reconnaissance en maladie professionnelle.

1) Discussion concernant les résultats des risques individuels et extraprofessionnels

Du point de vue épidémiologique, la littérature retrouve pour les patients atteints de cancer du rein une moyenne d'âge de 67 ans pour les hommes et 70 ans pour les femmes avec un ratio homme/femme à deux. Or dans notre étude des cas du CRRMP, la moyenne d'âge est plus basse et on a une représentativité plus importante des hommes avec un ratio de sexe à 9. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les salariés encore en cours d'activité, ont eu une meilleure information par leur médecin du travail pour les démarches de reconnaissance en maladie professionnelle ou alors on peut supposer qu'ils ont été mieux orientés lors de leur parcours de santé vers les consultations de pathologies professionnelles (c'est le cas pour 7 dossiers sur 40 du CRRMP).

Au niveau des risques individuels, ceux qui sont définis et connus sont l'obésité, le tabac et l'hypertension artérielle. Dans notre revue de la littérature, on a pu mettre en évidence que l'activité physique est un facteur protecteur, simplement en réduisant la pression artérielle et l'obésité, mais cependant une alimentation riche en fruits et légumes n'est pas forcément protectrice pour le cancer du rein. Quant à l'alcool, les études ne sont pas toutes concordantes, certaines ne montrent pas de lien avec le cancer du rein (36) alors que d'autres rapportent un effet protecteur de l'alcool (34).

Dans l'étude des cas du CRRMP, nous avons recueilli les données médicales des salariés lorsqu'elles étaient disponibles dans les dossiers soumis. Ces données étaient la présence ou non d'une HTA, leur IMC et la notion ou non d'un tabagisme actif sevré ou non. Cela fait partie des facteurs de risques extraprofessionnels. Ces éléments sont nécessaires au CRRMP afin de statuer sur le lien essentiel entre la pathologie et l'exposition professionnelle. Or dans les dossiers du CRRMP étudiés, au total 47.5% de ces données étaient manquants. Le plus flagrant est pour le tabagisme dont on sait qu'il est un facteur de risque avéré pour le cancer du rein, 37.5% des informations étaient manquantes dans nos dossiers. Cependant, le CRRMP

peut toujours juger que la présence ou la méconnaissance d'un facteur de risque extra-professionnel joue un rôle négligeable par rapport à un facteur de risque professionnel avéré.

2) Discussion sur les résultats des risques professionnels

🔗 Par secteurs d'activité

Concernant les secteurs d'activités exposant au risque de cancer du rein, les résultats de la revue bibliographique et l'analyse des dossiers soumis au CRRMP montrent des résultats similaires. En effet, les secteurs d'activité les plus exposants retrouvés dans l'analyse du CRRMP sont la métallurgie, la chimie, la mécanique automobile et les entreprises de manufacture. On retrouve ces mêmes secteurs d'activité dans la revue de littérature dans les articles de Mc Credie et al(48), Mandel et al(49), Englyst et al (40) mais aussi dans les articles évoquant les salariés de la Vallée de l'Arve de Fevotte et Boffetta et al (59), les entreprises de chimie avec le cas du Chloracétal C5 et les entreprises de production de PFOA et le secteur de l'imprimerie dans les articles de Ilychova et al(43) , Pesh et al (39) mais aussi Sinks et al (118) et Parent et al (119).

🔗 Par exposition

Tout d'abord, concernant **le plomb et ses dérivés inorganiques**, le CIRC ne le classe pas comme cancérigène pour le rein. Les études montrent des résultats divergents. Cependant dans les différentes études, il n'a pas été pris en compte les autres facteurs professionnels associés (TCE, autres métaux) ou personnels. Par exemple pour l'étude de cohorte de S. Ilychova on retrouve un sur risque de développer un cancer du rein lors d'une exposition au plomb. Mais ces salariés travaillent dans l'industrie de l'imprimerie et sont potentiellement exposés au TCE, or cette co-exposition n'est pas prise en compte (43).

Concernant **l'arsenic et ses composés minéraux**, ils sont classés avec des indications limitées pour le cancer du rein. Cependant le CIRC s'est basé sur des données en rapport avec la consommation d'eau de boisson (52). Les résultats retrouvés dans notre revue de la littérature ne permettent pas non plus de retenir de lien significatif pour l'exposition purement professionnelle à l'arsenic.

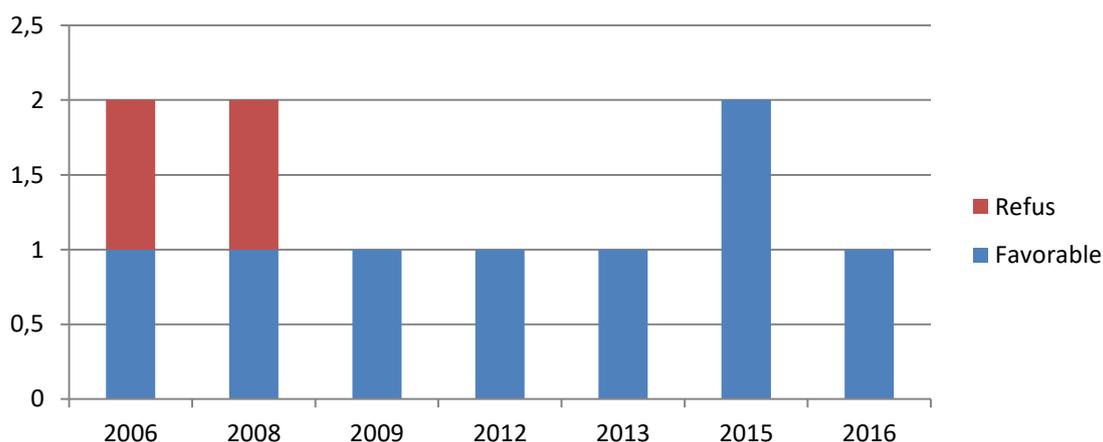
Pour **le cadmium**, nous ne pouvons pas conclure avec notre revue de la littérature. Les preuves sont limitées et les études se contredisent.

Dans notre étude des cas soumis au CRRMP, nous retrouvons, sur les 13 dossiers ayant un avis favorable du CRRMP, 1 dossier en rapport avec une exposition au plomb, cadmium et à

l'arsenic et un autre avec le plomb et le cadmium sans aucune co-exposition mentionnée. Ces deux dossiers concernaient des travailleurs de la métallurgie. Dans les dossiers rejetés, trois dossiers rapportaient une exposition au plomb (2) ou au cadmium (1). Les secteurs concernés étaient l'électricité et la plomberie. On sait que le niveau d'exposition aux métaux dans ces secteurs était plus faible qu'en métallurgie, ce qui peut expliquer l'avis défavorable du CRRMP. D'autres recherches et études sont toutefois nécessaires pour affirmer le lien entre l'exposition à ces métaux et le cancer du rein.

Concernant l'exposition au **TCE**, comme dit précédemment, il est reconnu cancérogène avéré pour le rein depuis 2012 par le CIRC (120) et notre revue de la littérature confirme cette donnée. Pour notre étude des dossiers du CRRMP, on remarque que sur 40 dossiers, 10 rapportent une exposition au TCE, et sur ces 10 dossiers, 8 ont eu un avis favorable du CRRMP. Si l'on s'intéresse au lien avec l'année où le CIRC a déclaré le TCE comme cancérogène avéré pour le rein, on peut noter que tous les dossiers qui ont été examinés par le CRRMP après 2012 ont un avis favorable sur le lien entre cancer du rein et TCE. En effet, les deux refus cités précédemment ont été déclarés respectivement en 2006 et en 2008. On ne peut pas non plus exclure que les niveaux d'exposition au TCE aient été jugés insuffisants par le CRRMP, au regard de la profession (agent d'entretien, peintre) . De plus, on ne remarque pas de majoration des demandes de reconnaissance en maladie professionnelle depuis 2012 au niveau du CRRMP de la région des Hauts de France.

Tableau 25 : Nombre de dossiers avec exposition au TCE en fonction de l'année de déclaration



En France, actuellement la valeur limite moyenne d'exposition professionnelle est de 75ppm soit 405mg/m³ (121). Déjà en 2009, Charbotel et al estimaient que cette valeur n'était pas suffisamment protectrice vis-à-vis du cancer du rein, avec des OR respectivement de 1.62

(0.77-3.42), 2.80 (1.12-7.03) et 2.92 (0.85-10.09) pour les niveaux atmosphériques de 35ppm, 50ppm et 75ppm (61).

D'après la Matrice Emploi Exposition élaborée par Santé Publique France, dans les années 1950, les secteurs d'activités qui pouvaient être en contact avec le TCE étaient : la médecine (surtout en anesthésie jusque dans les années 60-70), la chimie, l'industrie des huiles alimentaires et essentielles (avec des phases d'extractions), l'industrie de produits pharmaceutique, la métallurgie, la confection et le nettoyage à sec pour le détachage manuel. Vers 1975 le TCE était suspecté d'avoir des effets cancérigènes, il a donc été progressivement remplacé par le 1,1,1-trichloroéthane, qui lui-même a été interdit dès 1995. Le TCE a donc repris sa place dans les années 90. De nos jours, les secteurs où persistent encore l'utilisation du TCE sont (toujours selon Dananché et le groupe de travail Matgéné) les secteurs de mécanique automobile, la métallurgie, l'électricité (bobineurs), l'imprimerie, les toliers en carrosserie et les peintres sur métaux. Ce sont les activités de dégraissage des métaux qui ont utilisé les plus grandes quantités de TCE (122).

Annabelle Gilg et al, ont cherché à estimer la part de cancers attribuables à certaines expositions professionnelles, ils ont fait ce travail pour le trichloroéthylène. Les résultats montrent qu'en 1997, la proportion d'hommes exposés au TCE (tous niveaux d'expositions confondus) dans leur carrière professionnelle est de 8.35%. Chez les femmes, on ne trouve que 0.95% (123). Pour calculer la part de cancer du rein attribuable à une exposition professionnelle, ils ont pris en compte le risque relatif de la méta-analyse de Karami qui est de 1.32 avec IC à 95% (1.17-1.5) (58). Ensuite, ils ont considéré deux scénarii possible l'un avec un RR le plus élevé (scénario 1 avec RR à 1.5) et l'autre avec le RR le plus faible (scénario 2 avec RR à 1.15). Et donc selon ces RR, la part de cancer du rein attribuable à une exposition professionnelle au TCE pour l'année 2012 est de 5.4% pour le scénario 1 et 1.7% pour le scénario 2 chez les hommes et chez les femmes de 0.8% pour le scénario 1 et de 0.2% pour le scénario 2 (123).

Selon Santé Publique France (124), il y a environ 14000 nouveaux cas de cancer du rein. Si on prend le sexe ratio à 2, on a environ 4600 nouveaux cas de cancer chez les femmes et 9400 nouveaux cas chez les hommes. Si on prend en compte le scénario 1, c'est-à-dire que 5.4% de ces cas seraient dus au TCE pour les hommes et 0.8% pour les femmes, on peut alors estimer qu'environ 507 cas de cancer du rein seraient en rapport avec une exposition au TCE chez les

hommes et 37 cas chez les femmes par an. Si on prend en compte le scénario 2, on obtient 160 cas chez les hommes et 9 cas chez les femmes par an.

Selon le rapport annuel 2016 de l'assurance maladie (125), de 2012 à 2016 peu de cas ont eu une reconnaissance en maladie professionnelle au titre de l'alinéa 4 : en 2012 il y a eu 7 cas, 6 cas en 2013, 5 cas en 2014, 8 cas en 2015, 11 en 2016 soit 37 cas en tout sur 5 ans. Cette comparaison montre qu'il existe probablement une sous déclaration des cancers du rein pour une exposition au TCE, probablement en raison d'une méconnaissance du lien possible.

Concernant **les solvants** en dehors du TCE, le CIRC ne s'est pas positionné en faveur d'un lien entre les solvants (hors TCE) et le cancer du rein. Dans notre revue de la littérature, on ne retrouve pas non plus d'autres solvants incriminés dans la survenue du cancer du rein. En effet, Lohi et al ne trouve pas de lien significatif chez des salariés en contact avec les solvants chlorés, les solvants aliphatiques et les solvants aromatiques (74). Il en est de même pour l'exposition aux solvants halogénés autre que le TCE, à l'éther et aux alcools (72). En ce qui concerne les cas du CRRMP, les salariés ont été exposés à des solvants variés (solvants chlorés, benzène, dichlorométhane, éther, éthanol, méthanol), les dossiers ayant eu un avis favorable du CRRMP étaient tous en rapport avec une co-exposition au TCE. Des études plus poussées sur des solvants spécifiques seraient intéressantes à réaliser afin d'établir un lien.

Concernant l'exposition **aux rayonnements ionisants**, le CIRC classe les rayons X et les rayons gamma comme cancérogènes avérés pour l'homme pour le cancer du rein (75) mais ces études se basent sur les survivants des bombardements atomiques. Dans notre revue de la littérature nous n'avons pu conclure à un lien avec une exposition professionnelle du fait du peu d'études publiées. Aucun cas d'exposition au rayonnement ionisant n'a été retrouvé dans les dossiers du CRRMP.

Concernant **les fumées de soudage** classées cancérogènes du groupe 1, elles ont des indications limitées pour le cancer du rein selon le CIRC (83). Notre revue de la littérature est aussi en faveur d'un sur-risque. Cependant il ne faut pas exclure le rôle possible des facteurs confondants. En effet, les soudeurs peuvent aussi être exposés à des solvants et à des métaux augmentant le risque de développer un cancer du rein. D'autres études seront nécessaires pour que la fumée de soudage soit considérée comme un facteur avéré de cancer du rein. Dans notre étude des cas du CRRMP, sur les 40 dossiers examinés, un seul salarié a été exposé à la fumée de soudage. Il a eu un avis favorable par le CRRMP sur le lien entre sa pathologie et son activité professionnelle. Dans ce dossier, l'exposition au TCE n'était pas notée.

Le PFOA a été classé comme étant peut-être cancérigène pour l'Homme (Groupe 2B) et en particulier avec des indications de preuves limitées pour l'homme pour le rein (126). Notre revue de la littérature est en faveur de ce classement. En effet, une augmentation du risque de cancer du rein avec une relation dose-effet statistiquement significative a été rapportée chez les ouvriers d'une usine de production de fluoropolymères en Virginie occidentale (Etats-Unis), et au sein d'une communauté exposée près de l'usine (86). Cependant, aucune autre étude ne rapporte d'excès de risque similaire, toutes les études sont basées sur la même entreprise « DuPont Washington Work en Virginie ». En 2015, l'Anses a publié un rapport d'étude sur les composés de la famille des Perfluorés dont le PFOA, de cette étude, il en ressort que le PFOA ne fait pas partie des POP (Polluants Organiques Persistants) selon la convention de Stockholm. Cependant, il est classé aussi bien au niveau du CIRC que pour la réglementation CE comme cancérigène du groupe 2 depuis 2013. De ce fait, l'Anses a remarqué, que son utilisation comme revêtement anti adhésif des ustensiles de cuisine est en voie de diminution avec de plus en plus de poêles et casseroles estampillées « sans PFOA » (127).

Le CIRC a classé les **procédés d'imprimerie** comme cancérigènes possibles (groupe 2B) avec indications de preuves limitées chez l'homme pour le rein. Quelques études suggèrent un excès de risque de cancers du rein dans le secteur de l'imprimerie, mais les résultats sont souvent non significatifs statistiquement. Sinks T, dans une étude de 1992, met un lien significatif de sur risque de cancer du rein chez des ouvriers d'une imprimerie de cartons avec un SIR à 3,7, IC 95% = 1,4-8,1 (118). Une étude cas/témoins plus récente de 2000 montre un risque significatif chez des ouvriers d'imprimerie de cancer du rein avec un OR à 3, avec IC95% (1.2-7.5) (119). Dans notre étude du CRRMP, sur les 40 dossiers examinés, deux salariés ont travaillé dans l'imprimerie. Un seul salarié a eu un avis favorable par le CRRMP sur le lien entre sa pathologie et son activité professionnelle malgré son tabagisme sévère depuis deux ans (10PA). Les ouvriers de l'imprimerie sont exposés à plusieurs composés chimiques, les encres et les solvants dont le TCE. Selon la Matrice Emploi Exposition de Santé Publique France, la concentration atmosphérique de TCE en imprimerie était de 1950 à 1969 dans des valeurs comprises entre 51 à 100ppm et de 1970 à 2007 avec des valeurs comprises entre 26 à 50ppm. On peut donc estimer que le risque de cancer du rein en imprimerie peut être en rapport avec l'utilisation du TCE.

L'amiante est classée comme cancérigène au groupe 1 du CIRC pour le poumon, le larynx et le cancer de l'ovaire. Son utilisation est interdite depuis 1997. Pour le rein, les indications de preuves sont limitées selon le CIRC. Dans notre revue de la littérature, les données montrant un lien sont plutôt limitées. De plus chez les travailleurs au contact de l'amiante, on retrouve souvent des co-expositions (solvant, fumée de soudage...). Ces facteurs confondants peuvent biaiser les résultats des études et on ne peut se prononcer sur un lien entre l'amiante et le cancer du rein. Notre étude des cas du CRRMP rejoint cette hypothèse. En effet, sur les 40 dossiers traités, on note 15 salariés exposés à l'amiante. Sur ces 15 salariés, seulement 3 ont eu un avis favorable du CRRMP. Ces 3 salariés avaient des co-expositions au TCE et à la fumée de soudage.

Concernant **les HAP**, le CIRC ne met pas en évidence de lien entre le cancer du rein et l'exposition aux HAP. Dans notre revue de la littérature, pour le peu d'articles qui l'évoque, on ne retrouve pas de lien statistiquement significatif. Dans le seul article où le lien est significatif (98), les résultats ne sont pas ajustés sur le tabagisme, on ne peut donc pas en prendre compte. De même, dans l'étude des cas du CRRMP, sur les 10 dossiers avec une exposition aux HAP, seuls 2 dossiers ont eu un avis favorable par le CRRMP, mais ces deux dossiers avaient des co-expositions avec le TCE.

On peut faire la même conclusion pour **les produits phytosanitaires**, le CIRC ne le classe pas comme cancérigène pour le rein. Dans notre revue de la littérature on ne met pas de lien en évidence statistiquement significatif. Pour les dossiers du CRRMP, sur les 6 dossiers ayant une exposition aux produits phytosanitaires, aucun n'a eu d'avis positif du CRRMP.

3) Discussion sur la méthodologie

↳ Les avantages de notre étude.

Notre revue de la littérature a permis d'analyser un grand nombre d'articles (plus d'une centaine) sur une grande période (des années 80 à nos jours) et sur les différentes expositions professionnelles pouvant être en lien avec le cancer du rein (15 types d'exposition différentes).

Notre analyse des cas de cancer du rein soumis au CRRMP de la région des Hauts de France est, à notre connaissance, une étude unique. Tous les dossiers de 2005 à avril 2017 ont été analysés sans exclusion. Et l'analyse a été réalisée par une seule personne évitant ainsi une hétérogénéité dans le recueil et dans l'interprétation des données.

❧ Les limites de notre étude.

L'analyse des dossiers de cancer du rein soumis au CRRMP a été réalisée sur seulement 40 dossiers, c'est une étude mono centrique, la représentativité de notre échantillon au niveau national est donc faible. De plus, lors du recueil de données, il est apparu que de nombreuses données importantes comme par exemple, le statut tabagique du salarié, étaient manquantes dans de nombreux dossiers, or le tabagisme est reconnu comme un facteur de risques avéré de cancer du rein. De plus, la précision des informations figurant dans les dossiers peut être très variable, dépendant de la personne ayant effectué la déclaration (le patient lui-même ou les ayants droit), de la complexité du cursus professionnel et de l'ancienneté des expositions et de la réalité des informations disponibles au niveau des entreprises.

4) Perspectives et Prévention

La Matrice Emploi Exposition réalisée par Santé Publique France s'arrête en 2007, mais le TCE est encore utilisé. Il est donc intéressant de sensibiliser les médecins du travail sur la réalité de l'exposition actuelle au TCE, de les former au repérage de l'exposition afin de proposer des substitutions et de protéger les salariés en renforçant la prévention. De plus, on a vu précédemment par le rapport annuel 2016 de l'assurance maladie, qu'il existe probablement une sous déclaration des cancers du rein pour une exposition au TCE. Il serait donc intéressant de proposer aux professionnels de santé (les médecins traitants et les urologues) d'être les intermédiaires pour repérer les expositions au TCE via un auto-questionnaire à remettre à leurs patients atteints d'un cancer du rein et de permettre par la suite de faire une éventuelle demande de reconnaissance en maladie professionnelle, actuellement au titre de l'alinéa 4 et peut être à l'avenir dans le cadre d'un tableau de maladie professionnelle. (Questionnaire en annexe)

Le rôle des médecins du travail lors du passage des dossiers en CRRMP paraît essentiel. En effet il est important pour établir le lien direct. Le Code de la Sécurité Sociale prévoit « Un avis motivé du médecin du travail de la ou des entreprises où la victime a été employée portant notamment sur la maladie et la réalité de l'exposition de celle-ci à un risque professionnel présent dans cette ou ces entreprises » (128). Dans notre analyse des cas du CRRMP, seulement 30% des médecins du travail ont répondu sur l'éventualité d'un lien entre l'exposition professionnelle et la pathologie. Lorsque leur avis était présent dans le dossier, il était pour 100% d'entre eux en accord avec la décision du CRRMP. Il est donc impératif de sensibiliser les médecins du travail actuels et ceux en formation sur l'importance de leur avis

lors de passage des dossiers de leurs salariés devant le CRRMP. Leur connaissance de l'entreprise et du salarié occupe une place primordiale pour évaluer ce lien de causalité direct entre les conditions de travail et l'apparition de la pathologie.

CONCLUSION

Au total, l'analyse bibliographique des nombreux articles a permis de faire un point sur l'état actuel des connaissances du cancer du rein ainsi que sur les différents facteurs de risques professionnels. L'analyse des dossiers du CCRMP a mis en évidence le fait que le TCE apparait comme le facteur professionnel principal et qu'il existe une sous déclaration très probable des cas de cancer du rein en maladie professionnelle. Il serait intéressant d'une part de sensibiliser les médecins du travail aux facteurs de risques potentiels professionnels du cancer du rein dans un but de repérage des expositions passées mais aussi de prévention des risques actuels et d'autre part de proposer aux professionnels de santé un questionnaire de repérage en visant les secteurs d'activité ayant utilisé le TCE mais aussi ceux l'utilisant encore. Le but serait d'informer un plus grand nombre de patients sur l'origine éventuellement professionnelle de leur pathologie et de les aider dans les démarches de reconnaissance en maladie professionnelle. Afin d'avoir une vue d'ensemble plus importante des dossiers acceptés en maladie professionnelle pour le cancer du rein, une étude des cas soumis à tous les CRMMP serait intéressante à réaliser.

BIBLIOGRAPHIE

1. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A-S, Delafosse P, et al. Rapport technique. 2015 [cité 16 août 2017]; Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/content/download/119170/419329/version/2/file/rapport_projection_incidence_mortalite_cancer_france_2015.pdf
2. Santé Publique France. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 23 juill 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
3. Charles T., Lindner V., Matau A., Roy C., Lang H. Cancer du rein. EMC Elsevier Masson SAS Paris Urol [Internet]. 2010 [cité 16 août 2017];(18-096-A-10). Disponible sur: http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/264567/18-52713_plus.pdf
4. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique. juin 2008;56(3):159-75.
5. Hélénon O, Eiss D, Hayoun J, Vieillefond A, Merran S, Correas J-M. Tumeurs du rein de l'adulte. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitessr534-20496 [Internet]. 4 févr 2008; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/69345/resultatrecherche/14>
6. Bensalah K, Albiges L, Bernhard J-C, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer du rein. Prog En Urol. nov 2016;27:S27-51.
7. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol Semin Orig Investig. 1 juill 2002;7(4):135-40.
8. Dall'Oglio MF, Antunes AA, Sarkis AS, Crippa A, Leite KR, Lucon AM, et al. Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor. BJU Int. 1 sept 2007;100(3):552-5.
9. Les cancers du rein héréditaires - Cancer du rein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 16 août 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Les-cancers-du-rein-hereditaires>
10. Klatte T, Seitz C, Waldert M, De Martino M, Kikic Ž, Böhmig GA, et al. Features and outcomes of renal cell carcinoma of native kidneys in renal transplant recipients. BJU Int. 1 mai 2010;105(9):1260-5.

11. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood Pressure and Risk of Renal Cell Carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*. 15 févr 2008;167(4):438-46.
12. Chow W-H, Gridley G, Fraumeni Jr JF, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2000;343(18):1305-1311.
13. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. août 2004;4(8):579-91.
14. Dr Andrew G Renehan, Tyson M., Egger M., Heller F, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies - *The Lancet* [Internet]. 2008 [cité 16 août 2017]. Disponible sur: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)60269-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)60269-X/fulltext)
15. Sona MF, Myung S-K, Park K, Jargalsaikhan G. Type 1 diabetes mellitus and risk of cancer: a meta-analysis of observational studies. *Jpn J Clin Oncol*. 1 mai 2018;48(5):426-33.
16. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med*. 25 sept 2006;166(17):1871-7.
17. Kabat GC, Silvera SAN, Miller AB, Rohan TE. A cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell cancer risk in women. *Br J Cancer*. 12 mars 2007;96(5):845-9.
18. Lambe M, Lindblad P, Wu J, Remler R, Hsieh C. Pregnancy and risk of renal cell cancer: a population-based study in Sweden. *Br J Cancer*. 6 mai 2002;86(9):1425-9.
19. Lee JE, Hankinson SE, Cho E. Reproductive Factors and Risk of Renal Cell Cancer. *Am J Epidemiol*. 15 mai 2009;169(10):1243-50.
20. Kabra A, Gelfond J, Liss MA. Hormonal manipulation with finasteride or oral contraception does not influence incidence of renal cell carcinoma. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. sept 2018;27(5):449-52.
21. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 10 mars 2005;114(1):101-8.
22. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 1 sept 2016;70(3):458-66.
23. Lee PN, Thornton AJ, Hamling JS. Epidemiological evidence on environmental tobacco smoke and cancers other than lung or breast. *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. oct 2016;80:134-63.

24. Lee JE, Giovannucci E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Willett WC, Curhan GC. Intakes of fruits, vegetables, vitamins A, C, and E, and carotenoids and risk of renal cell cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* déc 2006;15(12):2445-52.
25. Bock CH, Ruterbusch JJ, Holowatyj AN, Steck SE, Van Dyke AL, Ho WJ, et al. Renal cell carcinoma risk associated with lower intake of micronutrients. *Cancer Med.* 2 juill 2018;7(8):4087-97.
26. Nicodemus KK, Sweeney C, Folsom AR. Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk factors for incident kidney cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer.* 1 janv 2004;108(1):115-21.
27. van Dijk BAC, Schouten LJ, Kiemeny LALM, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and risk of renal cell carcinoma: results from the Netherlands cohort study. *Int J Cancer.* 20 nov 2005;117(4):648-54.
28. Ho WJ, Simon MS, Yildiz VO, Shikany JM, Kato I, Beebe-Dimmer JL, et al. Antioxidant micronutrients and the risk of renal cell carcinoma in the Women's Health Initiative cohort. *Cancer.* 15 févr 2015;121(4):580-8.
29. Wolk A, Larsson SC, Johansson J-E, Ekman P. Long-term fatty fish consumption and renal cell carcinoma incidence in women. *JAMA.* 20 sept 2006;296(11):1371-6.
30. McCabe AJ, Wallace JMW, Gilmore WS, McGlynn H, Strain SJ. Docosahexaenoic acid reduces in vitro invasion of renal cell carcinoma by elevated levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *J Nutr Biochem.* janv 2005;16(1):17-22.
31. Skopinska-Rózewska E, Krotkiewski M, Sommer E, Rogala E, Filewska M, Bialas-Chromiec B, et al. Inhibitory effect of shark liver oil on cutaneous angiogenesis induced in Balb/c mice by syngeneic sarcoma L-1, human urinary bladder and human kidney tumour cells. *Oncol Rep.* déc 1999;6(6):1341-4.
32. Rashidkhani B, Akesson A, Lindblad P, Wolk A. Alcohol consumption and risk of renal cell carcinoma: a prospective study of Swedish women. *Int J Cancer.* 10 déc 2005;117(5):848-53.
33. Lee JE, Giovannucci E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Willett WC, Curhan GC. Total fluid intake and use of individual beverages and risk of renal cell cancer in two large cohorts. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* juin 2006;15(6):1204-11.
34. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami H-O, Albanes D, Bernstein L, et al. Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 16 mai 2007;99(10):801-10.
35. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 5 mars 2013;108(4):798-811.

36. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol*. nov 2013;190(5):1657-61.
37. Mariusdottir E, Ingimarsson JP, Jonsson E, Einarsson GV, Aspelund T, Gudnason V, et al. Occupation as a risk factor for renal cell cancer: a nationwide, prospective epidemiological study. *Scand J Urol*. juin 2016;50(3):181-5.
38. Steenland K, Boffetta P. Lead and cancer in humans: where are we now? *Am J Ind Med*. sept 2000;38(3):295-9.
39. Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol*. déc 2000;29(6):1014-24.
40. Englyst V, Lundström N-G, Gerhardsson L, Rylander L, Nordberg G. Lung cancer risks among lead smelter workers also exposed to arsenic. *Sci Total Environ*. 12 juin 2001;273(1):77-82.
41. Rousseau M-C, Parent M-E, Nadon L, Latreille B, Siemiatycki J. Occupational exposure to lead compounds and risk of cancer among men: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 1 nov 2007;166(9):1005-14.
42. Boffetta P, Fontana L, Stewart P, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Janout V, et al. Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case-control study from Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med*. oct 2011;68(10):723-8.
43. Ilychova SA, Zaridze DG. Cancer mortality among female and male workers occupationally exposed to inorganic lead in the printing industry. *Occup Environ Med*. févr 2012;69(2):87-92.
44. Chowdhury R, Sarnat SE, Darrow L, McClellan W, Steenland K. Mortality among participants in a lead surveillance program. *Environ Res*. juill 2014;132:100-4.
45. McElvenny DM, Miller BG, MacCalman LA, Smeuwenhoek A, van Tongeren M, Shepherd K, et al. Mortality of a cohort of workers in Great Britain with blood lead measurements. *Occup Environ Med*. sept 2015;72(9):625-32.
46. Steenland K, Barry V, Anttila A, Sallmén M, McElvenny D, Todd AC, et al. A cohort mortality study of lead-exposed workers in the USA, Finland and the UK. *Occup Environ Med*. nov 2017;74(11):785-91.
47. Song J kun, Luo H, Yin X hai, Huang G lei, Luo S yang, Lin D ren, et al. Association between cadmium exposure and renal cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 11 déc 2015;5:17976.
48. McCredie M, Stewart JH. Risk factors for kidney cancer in New South Wales. IV. Occupation. *Br J Ind Med*. avr 1993;50(4):349.

49. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Mellempgaard A, Helmert U, Lindblad P, et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer*. 29 mai 1995;61(5):601-5.
50. Kolonel LN. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer*. 1 avr 1976;37(4):1782-7.
51. García-Esquinas E, Pollan M, Tellez-Plaza M, Francesconi KA, Goessler W, Guallar E, et al. Cadmium Exposure and Cancer Mortality in a Prospective Cohort: The Strong Heart Study. *Environ Health Perspect*. avr 2014;122(4):363.
52. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens—Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol*. mai 2009;10(5):453-4.
53. Enterline PE, Marsh GM. Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Am J Epidemiol*. déc 1982;116(6):895-911.
54. Enterline PE, Day R, Marsh GM. Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup Environ Med*. janv 1995;52(1):28-32.
55. Wartenberg D, Reyner D, Scott CS. Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect*. mai 2000;108 Suppl 2:161-76.
56. Scott CS, Jinot J. Trichloroethylene and Cancer: Systematic and Quantitative Review of Epidemiologic Evidence for Identifying Hazards. *Int J Environ Res Public Health*. nov 2011;8(11):4238.
57. Moore LE, Boffetta P, Karami S, Brennan P, Stewart PS, Hung R, et al. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res*. 15 août 2010;70(16):6527-36.
58. Karami S, Lan Q, Rothman N, Stewart PA, Lee K-M, Vermeulen R, et al. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. déc 2012;69(12):858-67.
59. Fevotte J, Charbotel B, Muller-Beauté P, Martin J-L, Hours M, Bergeret A. Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part I: Exposure assessment. *Ann Occup Hyg*. nov 2006;50(8):765-75.
60. Charbotel B, Fevotte J, Hours M, Martin J-L, Bergeret A. Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects. *Ann Occup Hyg*. nov 2006;50(8):777-87.
61. Charbotel B, Fevotte J, Martin J-L, Bergeret A. [Renal cell carcinoma and exposure to trichloroethylene: are the French limits of occupational exposure relevant?]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. févr 2009;57(1):41-7.

62. Vlaanderen J, Straif K, Pukkala E, Kauppinen T, Kyyrönen P, Martinsen JI, et al. Occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic countries. *Occup Environ Med.* juin 2013;70(6):393-401.
63. Hansen J, Sallmén M, Seldén AI, Anttila A, Pukkala E, Andersson K, et al. Risk of cancer among workers exposed to trichloroethylene: analysis of three Nordic cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 19 juin 2013;105(12):869-77.
64. Raaschou-Nielsen O, Hansen J, McLaughlin JK, Kolstad H, Christensen JM, Tarone RE, et al. Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 15 déc 2003;158(12):1182-92.
65. Brüning T, Pesch B, Wiesenhütter B, Rabstein S, Lammert M, Baumüller A, et al. Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany. *Am J Ind Med.* mars 2003;43(3):274-85.
66. Zhao Y, Krishnadasan A, Kennedy N, Morgenstern H, Ritz B. Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. *Am J Ind Med.* oct 2005;48(4):249-58.
67. Purdue MP, Stewart PA, Friesen MC, Colt JS, Locke SJ, Hein MJ, et al. Occupational exposure to chlorinated solvents and kidney cancer: a case-control study. *Occup Environ Med.* mars 2017;74(4):268-74.
68. Lynge E, Andersen A, Rylander L, Tinnerberg H, Lindbohm M-L, Pukkala E, et al. Cancer in persons working in dry cleaning in the Nordic countries. *Environ Health Perspect.* févr 2006;114(2):213-9.
69. Calvert GM, Ruder AM, Petersen MR. Mortality and end-stage renal disease incidence among dry cleaning workers. *Occup Environ Med.* oct 2011;68(10):709-16.
70. Seldén AI, Ahlborg G. Cancer morbidity in Swedish dry-cleaners and laundry workers: historically prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health.* avr 2011;84(4):435-43.
71. Mikoczy Z, Schütz A, Strömberg U, Hagmar L. Cancer incidence and specific occupational exposures in the Swedish leather tanning industry: a cohort based case-control study. *Occup Environ Med.* juill 1996;53(7):463-7.
72. Harrington JM, Whitby H, Gray CN, Reid FJ, Aw TC, Waterhouse JA. Renal disease and occupational exposure to organic solvents: a case referent approach. *Br J Ind Med.* sept 1989;46(9):643-50.
73. Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J. Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup Environ Med.* mars 1998;55(3):161-71.

74. Lohi J, Kyyrönen P, Kauppinen T, Kujala V, Pukkala E. Occupational exposure to solvents and gasoline and risk of cancers in the urinary tract among Finnish workers. *Am J Ind Med.* sept 2008;51(9):668-72.
75. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—Part D: radiation. *Lancet Oncol.* août 2009;10(8):751-2.
76. Tirmarche M, Raphalen A, Allin F, Chameaud J, Bredon P. Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. *Br J Cancer.* mai 1993;67(5):1090-7.
77. Vacquier B, Caer S, Rogel A, Feurprier M, Tirmarche M, Luccioni C, et al. Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. *Occup Environ Med.* sept 2008;65(9):597-604.
78. Laurent O, Metz-Flamant C, Rogel A, Hubert D, Riedel A, Garcier Y, et al. Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961-2003. *Int Arch Occup Environ Health.* déc 2010;83(8):935-44.
79. Drubay D, Ancelet S, Acker A, Kreuzer M, Laurier D, Rage E. Kidney cancer mortality and ionizing radiation among French and German uranium miners. *Radiat Environ Biophys.* août 2014;53(3):505-13.
80. Yong LC, Pinkerton LE, Yiin JH, Anderson JL, Deddens JA. Mortality among a cohort of U.S. commercial airline cockpit crew. *Am J Ind Med.* août 2014;57(8):906-14.
81. Zhivin S, Guseva Canu I, Samson E, Laurent O, Grellier J, Collomb P, et al. Mortality (1968-2008) in a French cohort of uranium enrichment workers potentially exposed to rapidly soluble uranium compounds. *Occup Environ Med.* mars 2016;73(3):167-74.
82. Yiin JH, Anderson JL, Daniels RD, Bertke SJ, Fleming DA, Tollerud DJ, et al. Mortality in a combined cohort of uranium enrichment workers. *Am J Ind Med.* janv 2017;60(1):96-108.
83. Guha N, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. *Lancet Oncol.* mai 2017;18(5):581-2.
84. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sparén P, Tryggvadottir L, et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2009;48(5):646-790.
85. MacLeod JS, Harris MA, Tjepkema M, Peters PA, Demers PA. Cancer Risks among Welders and Occasional Welders in a National Population-Based Cohort Study: Canadian Census Health and Environmental Cohort. *Saf Health Work.* 1 sept 2017;8(3):258-66.

86. Vieira VM, Hoffman K, Shin H-M, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Perfluorooctanoic Acid Exposure and Cancer Outcomes in a Contaminated Community: A Geographic Analysis. *Environ Health Perspect.* mars 2013;121(3):318-23.
87. Barry V, Winquist A, Steenland K. Perfluorooctanoic Acid (PFOA) Exposures and Incident Cancers among Adults Living Near a Chemical Plant. *Environ Health Perspect.* 2013;121(11-12):1313-8.
88. Raleigh KK, Alexander BH, Olsen GW, Ramachandran G, Morey SZ, Church TR, et al. Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Occup Environ Med.* juill 2014;71(7):500-6.
89. Leonard RC, Kreckmann KH, Sakr CJ, Symons JM. Retrospective Cohort Mortality Study of Workers in a Polymer Production Plant Including a Reference Population of Regional Workers. *Ann Epidemiol.* janv 2008;18(1):15-22.
90. Steenland K, Woskie S. Cohort Mortality Study of Workers Exposed to Perfluorooctanoic Acid. *Am J Epidemiol.* 15 nov 2012;176(10):909-17.
91. Enterline PE, Hartley J, Henderson V. Asbestos and cancer: a cohort followed up to death. *Br J Ind Med.* juin 1987;44(6):396-401.
92. Mellempgaard A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Occupational risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. *Scand J Work Environ Health.* 1994;20(3):160-5.
93. Sali D, Boffetta P. Kidney cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. *Cancer Causes Control CCC.* janv 2000;11(1):37-47.
94. Mattioli S, Truffelli D, Baldasseroni A, Risi A, Marchesini B, Giacomini C, et al. Occupational risk factors for renal cell cancer: a case-control study in northern Italy. *J Occup Environ Med.* nov 2002;44(11):1028-36.
95. Karami S, Boffetta P, Stewart PS, Brennan P, Zaridze D, Matveev V, et al. Occupational exposure to dusts and risk of renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 24 mai 2011;104(11):1797-803.
96. Kim E-A. Particulate Matter (Fine Particle) and Urologic Diseases. *Int Neurourol J.* sept 2017;21(3):155-62.
97. Poole C, Dreyer NA, Satterfield MH, Levin L, Rothman KJ. Kidney cancer and hydrocarbon exposures among petroleum refinery workers. *Environ Health Perspect.* déc 1993;101 Suppl 6:53-62.
98. Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T. Cancer incidence among workers in six Norwegian aluminum plants. *Scand J Work Environ Health.* déc 2000;26(6):461-9.

99. Guo J, Kauppinen T, Kyyrönen P, Heikkilä P, Lindbohm M-L, Pukkala E. Risk of esophageal, ovarian, testicular, kidney and bladder cancers and leukemia among Finnish workers exposed to diesel or gasoline engine exhaust. *Int J Cancer*. 20 août 2004;111(2):286-92.
100. Karami S, Boffetta P, Brennan P, Stewart PA, Zaridze D, Matveev V, et al. Renal cancer risk and occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and plastics. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med*. févr 2011;53(2):218-23.
101. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. Bitumens and bitumen emissions, and some N- and S-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. Lyon: IARC Press; 2013. 342 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
102. Mundt KA, Dell LD, Crawford L, Sax SN, Boffetta P. Cancer Risk Associated With Exposure to Bitumen and Bitumen Fumes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Occup Environ Med*. janv 2018;60(1):e6-54.
103. Hu J, Mao Y, White K. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med Oxf Engl*. mai 2002;52(3):157-64.
104. Buzio L, De Palma G, Mozzoni P, Tondel M, Buzio C, Franchini I, et al. Glutathione S-transferases M1-1 and T1-1 as risk modifiers for renal cell cancer associated with occupational exposure to chemicals. *Occup Environ Med*. oct 2003;60(10):789-93.
105. Rusiecki JA, De Roos A, Lee WJ, Dosemeci M, Lubin JH, Hoppin JA, et al. Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to Atrazine in the Agricultural Health Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 15 sept 2004;96(18):1375-82.
106. Freeman LEB, Rusiecki JA, Hoppin JA, Lubin JH, Koutros S, Andreotti G, et al. Atrazine and Cancer Incidence Among Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study (1994–2007). *Environ Health Perspect*. sept 2011;119(9):1253-9.
107. De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M, et al. Cancer Incidence among Glyphosate-Exposed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. janv 2005;113(1):49-54.
108. Weichenthal S, Moase C, Chan P. A Review of Pesticide Exposure and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study Cohort. *Environ Health Perspect*. août 2010;118(8):1117-25.
109. Salerno C, Sacco S, Panella M, Berchiolla P, Vanhaecht K, Palin LA. Cancer risk among farmers in the Province of Vercelli (Italy) from 2002 to 2005: an ecological study. *Ann Ig Med Prev E Comunita*. juin 2014;26(3):255-63.
110. Jones RR, Barone-Adesi F, Koutros S, Lerro CC, Blair A, Lubin J, et al. Incidence of solid tumours among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide

- diazinon in the Agricultural Health Study: an updated analysis. *Occup Environ Med.* juill 2015;72(7):496-503.
111. Xie B, Hu Y, Liang Z, Liu B, Zheng X, Xie L. Association between pesticide exposure and risk of kidney cancer: a meta-analysis. *OncoTargets Ther.* 28 juin 2016;9:3893-900.
 112. Stojanovic J, Milovanovic S, Pastorino R, Iavicoli I, Boccia S. Occupational exposures and genetic susceptibility to urinary tract cancers: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* sept 2018;27(5):468-76.
 113. Iwatsubo Y., Bénézet L., Boutou-Kempf O., Chabault E., Fevotte J., Garras L., et al. Investigations épidémiologiques dans une entreprise de production de vitamines de l'Allier. [Internet]. 2010 [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=75
 114. Iwatsubo Y, Bénézet L, Boutou-Kempf O, Févotte J, Garras L, Goldberg M, et al. An extensive epidemiological investigation of a kidney cancer cluster in a chemical plant: what have we learned? *Occup Environ Med.* janv 2014;71(1):4-11.
 115. Anses. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la saisine « chloracétal C5 » [Internet]. 2011 [cité 10 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2011sa0020.pdf>
 116. Kareaga M-JG, Aurrekoetxea JJ, Sáenz JR. Étude cas-témoins de cancer chez les travailleurs d'une usine espagnole de chlorure de vinyle. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues1250327400660005447](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/1250327400660005447) [Internet]. 15 févr 2008; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/73596/resultatrecherche/11](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/73596/resultatrecherche/11)
 117. Code de la sécurité sociale - Article L461-1. Code de la sécurité sociale.
 118. Sinks T, Lushniak B, Haussler BJ, Sniezek J, Deng JF, Roper P, et al. Renal cell cancer among paperboard printing workers. *Epidemiol Camb Mass.* nov 1992;3(6):483-9.
 119. Parent M-É, Hua Y, Siemiatycki J. Occupational risk factors for renal cell carcinoma in Montreal. *Am J Ind Med.* 2000;38(6):609-18.
 120. Guha N, Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, Ghissassi FE, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. *Lancet Oncol.* déc 2012;13(12):1192-3.
 121. Trichloroéthylène (FT 22). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_22

122. Dananché et al. Elements techniques sur l'exposition professionnelle à cinq solvants chlorés. [Internet]. 2009 [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=679
123. Gilg Soit Ilg A, Houot M, Pilorget C, Imbernon E. Estimation de parts de cancers attribuables à certaines expositions professionnelles en France – Utilisation des matrices emplois-expositions développées dans le cadre du programme Matgéné. Arch Mal Prof Environ. juin 2016;77(3):509.
124. InVS. Cancer du rein données de l'InVS [Internet]. [cité 25 mai 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-rein#>
125. Assurance maladie. Rapport annuel 2016 [Internet]. 2016 [cité 27 juin 2018]. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/ra-risques-professionnels-2016_assurance-maladie.pdf
126. Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, et al. Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. Lancet Oncol. août 2014;15(9):924-5.
127. Anses. Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des Perfluorés (Tome 1) [Internet]. 2015 [cité 11 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-101.pdf>
128. Code de la sécurité sociale - Article D461-29. Code de la sécurité sociale.

ANNEXE**Questionnaire professionnel d'exposition au Trichloréthylène**

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

1 Coursus professionnel :

Quel est votre niveau de diplôme le plus élevé ?

Quel est votre statut professionnel actuel (salarié, indépendant, retraité, chômeur...)?

Décrivez, par ordre chronologique, tous les métiers que vous avez exercés pendant plus de 6 mois au cours de votre vie professionnelle :

	Nom de l'entreprise	Secteur d'activité de l'entreprise	Poste occupé	De quelle année à quelle année ?	Avez-vous été exposé à des toxiques ? Si oui, lesquels ?
1 ^{er} emploi					
2 ^{ème} emploi					
3 ^{ème} emploi					
4 ^{ème} emploi					
5 ^{ème} emploi					
6 ^{ème} emploi					
7 ^{ème} emploi					
8 ^{ème} emploi					
9 ^{ème} emploi					

AUTEUR : DUVAL Pascaline

Date de Soutenance : 27 septembre 2018

Titre de la Thèse : Cancer du rein et facteurs de risques professionnels : Etat des connaissances et analyse des cas déclarés en maladie professionnelle dans les Hauts de France.

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Médecine du travail

DES + spécialité : Médecine du travail

Mots-clés : cancer du rein, facteurs de risques professionnels, maladie professionnelle, CRRMP, trichloréthylène.

Résumé :

Contexte : L'incidence du cancer du rein est en augmentation depuis ces dernières années. Les facteurs de risques personnels et professionnels connus sont le tabac, l'HTA, l'obésité, le trichloréthylène et les rayonnements gamma et alpha. D'autres facteurs de risques sont suspectés comme les fumées de soudage, l'arsenic, le cadmium etc... De nombreux articles ont été publiés sur le cancer du rein et les facteurs de risques professionnels, leurs résultats peuvent être divergents. Le cancer du rein peut être reconnu en maladie professionnelle au titre de l'alinéa 4 de l'article L461-1 du Code de la Sécurité Sociale, mais peu de demandes sont faites.

Matériels et Méthodes : Dans un premier temps, nous réaliserons une revue de la littérature des articles de PubMed en lien avec le cancer du rein et les facteurs de risques professionnels. Puis, nous réaliserons une analyse, descriptive et rétrospective des dossiers de cancer du rein soumis au CRRMP des Hauts de France de 2005 à avril 2017. Les données administratives, médicales et professionnelles seront recueillies et analysés.

Résultats : Certains articles sont concordants avec les données du CIRC alors que d'autres sont divergents. Pour l'étude des dossiers soumis au CRRMP, 40 dossiers ont été analysés. La moyenne d'âge des salariés était de 57.6 ans et le sex-ratio homme/femme de 9/1. Sur ces 40 dossiers, 13 ont eu un avis favorable du CRRMP et sur ces 13 dossiers, 8 étaient en rapport avec une exposition au TCE. Les secteurs d'activité les plus à risque selon cette étude sont l'industrie chimique, la métallurgie/sidérurgie et l'industrie automobile.

Conclusion : Au total, l'analyse bibliographique a permis de faire un point sur les différents facteurs de risques professionnels. L'analyse des dossiers du CRRMP a mis en évidence que le TCE apparaît comme le facteur professionnel principal et qu'il existe une sous déclaration très probable des cas de cancer du rein en MP. Il serait intéressant d'une part de sensibiliser les médecins du travail aux facteurs de risques potentiels professionnels du cancer du rein et d'autre part de proposer aux professionnels de santé un questionnaire de repérage du TCE chez les patients atteints de cancer du rein afin d'orienter un plus grand nombre de salariés vers les démarches de reconnaissance en maladie professionnelle. Une étude des cas soumis au CRRMP au niveau national serait intéressante à réaliser.

Jury :

Président : Madame le Professeur Annie Sobaszek

Assesseurs : Monsieur le Professeur Arnaud Villers

Madame le Docteur Maryse Herbecq

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Catherine Nisse