

VEILLE ET
SURVEILLANCE
RÉGIONALE

JUIN 2019

ÉTUDES ET ENQUÊTES

INVESTIGATION
D'UNE SUSPICION D'AGRÉGAT
DE CAS DE CANCER DU REIN
DANS UN LABORATOIRE DE RECHERCHE,
PARIS, 2016-2018

RÉGION
ÎLE-DE-FRANCE

En partenariat avec :

Résumé

Investigation d'une suspicion d'agrégat de cas de cancer du rein dans un laboratoire de recherche, Paris, 2016 - 2018

En février 2016, Santé publique France a été sollicitée par un laboratoire de recherche situé en Île-de-France à propos de 5 cas de cancer du rein survenus de 2012 à 2015 parmi les salariés. Une démarche d'investigation d'agrégat spatio-temporel en milieu professionnel a été réalisée. L'objectif était de vérifier l'existence d'un excès d'incidence de cas de cancer du rein parmi les salariés en activité du laboratoire, ainsi que leur exposition à un ou plusieurs facteurs de risque plausibles en lien avec cette pathologie.

Finalement, l'investigation menée sur une période de 11 années de 2006 à 2017 ne montre pas d'excès de cas de cancer du rein parmi les salariés du laboratoire par rapport à ce que l'on peut attendre compte tenu de la fréquence de la maladie. Il n'a pas non plus été retrouvé d'exposition commune à tous les cas ni d'agent chimique, biologique ou physique reconnu cancérigène pour le rein ayant régulièrement exposé les cas recensés. Cette approche présente cependant des limites : elle n'a pas inclus les employés embauchés en tant que sous-traitants et les salariés étant partis à la retraite en l'absence d'information médicale les concernant. Néanmoins, l'absence de sur-incidence observée de cancer du rein parmi les salariés du laboratoire de recherche va dans le sens de l'infirmité de ce signal rapporté en 2016. Enfin, les expositions spécifiques rapportées lors de l'investigation montrent l'importance de poursuivre la démarche de prévention des risques déjà en œuvre au sein du laboratoire en intégrant les prestataires et stagiaires, ainsi que la poursuite de la surveillance des expositions par le biais d'un suivi individuel des salariés par la médecine du travail.

Sur la base de ces résultats il n'y a pas de raisons objectives pour prolonger les investigations sur ce signalement, sauf si de nouveaux cas de cancer du rein étaient signalés parmi la population salariée du laboratoire. La surveillance renforcée déjà mise en place par la médecine du travail et à l'origine de ce signalement doit être maintenue afin de permettre de détecter le plus précocement possible la survenue de nouveaux cas.

MOTS CLÉS : AGRÉGATS DE CANCER, CANCER DU REIN, LABORATOIRE DE RECHERCHE, SANTÉ AU TRAVAIL

Citation suggérée : Bassi C. *Investigation d'une suspicion d'agrégat de cas de cancer du rein dans un laboratoire de recherche, Paris, 2016 - 2018*, Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 24 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2609-2174 - ISBN-NET : 979-10-289-0552-1 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE — DÉPÔT LÉGAL : JUIN 2019

Abstract

Investigation of a suspected case of kidney cancer in a research laboratory, Paris, 2016 - 2018

In February 2016, Santé publique France was commissioned by a research laboratory located in Ile-de-France about 5 cases of kidney cancer occurring from 2012 to 2015 among employees. An investigation of spatiotemporal aggregation in a professional environment was carried out. The objective was to check the presence of an excess incidence of kidney cancer cases among the active employees of the laboratory, as well as their exposure to one or more plausible risk factors related to this pathology.

Finally, the investigation carried out over an 11-year period from 2006 to 2017 does not show an excess of kidney cancer cases among laboratory employees compared to what can be expected given the frequency of disease. No common exposure was found in all cases, nor was any known chemical, biological or physical agent known to be carcinogenic to the kidney, having regularly reported cases. However, this approach has limitations: it did not include employees hired as subcontractors and employees who retired in the absence of medical information about them. Nevertheless, the absence of observed over-incidence of kidney cancer among the employees of the research laboratory is in line with the reversal of this signal reported in 2016. Finally, the specific exposures reported during the investigation show the importance of continuing the risk prevention approach already implemented in the laboratory by integrating providers and trainees, as well as the continued monitoring of exposures through individual monitoring of employees by occupational medicine.

On the basis of these results there are no objective reasons for continuing the investigations on this report, unless new cases of kidney cancer were reported among the salaried population of the laboratory. The reinforced surveillance already put in place by the occupational medicine and the source of this report must be maintained in order to detect as early as possible the occurrence of new cases.

KEY WORDS: CANCER AGGREGATES, KIDNEY CANCER, RESEARCH LABORATORY, OCCUPATIONAL HEALTH

Auteurs

Clément Bassi, direction des régions, Cire Île-de-France, Santé publique France

Personnes associées au dossier

Annabelle Lapostolle, direction santé travail, Santé publique France

Asma Saidouni-Oulebsir, direction des régions, Santé publique France

Sommaire

1. CONTEXTE	6
2. OBJECTIF	6
3. MÉTHODE	7
4. RÉSULTAT	8
4.1 Description du laboratoire de recherche et du suivi médical des salariés	8
4.2 Éléments bibliographiques sur le cancer du rein	9
4.3 Validation du signal	15
4.3.1 Validation des cas de cancer du rein	15
4.3.2 Description clinique des cas de cancer du rein	16
4.3.3 Description du parcours professionnel et de l'exposition des cas	16
4.4. Vérification de l'excès de cas	18
4.4.1 Population d'étude	18
4.4.2 Calcul du ratio d'incidence	19
5. DISCUSSION	20
6. CONCLUSION	21
Références bibliographiques	22

1. CONTEXTE

En février 2016, l'Agence régionale de santé (ARS) Île-de-France était informée par les médecins du travail d'un laboratoire de recherche situé à Paris de la survenue de 4 cas de cancer du rein survenus parmi les salariés en exercice entre 2012 et 2015.

Ce signalement intervenait alors qu'une première investigation concernant une suspicion de cas groupés de cancer avait déjà été menée entre 1986 et 1990 sur le même site suite à la survenue en 1986 et 1987 de 7 cas de cancer observés chez des personnes âgées de 31 à 53 ans travaillant dans le même bâtiment et la même aile du laboratoire de recherche et touchant le système hématopoïétique, les os et le pancréas.

Un comité d'experts avait été mis en place par le laboratoire de recherche sous la présidence du Professeur Jean Bernard et avait décidé :

- la réalisation, par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), d'une enquête épidémiologique portant sur l'ensemble des personnes ayant travaillé sur le campus au moins six mois entre janvier 1971 et fin décembre 1986, soit 3 765 personnes. Les résultats de cette enquête de mortalité, rendus publics en février 1990, concluaient à une mortalité globale et par cancer plus faible parmi la population salariée du laboratoire prise dans son ensemble que dans la population générale ; cette observation était retrouvée dans toutes les enquêtes portant sur des personnes de même profil socio-professionnel [1] (« effet travailleur en bonne santé ») ;
- la réalisation d'une étude cas-témoins complémentaire : les activités professionnelles des personnes ayant souffert de cancers du pancréas, des os, de tumeurs cérébrales et d'hémopathies malignes avaient été alors comparées à celles de témoins non atteints de cancers ; les résultats de cette étude rendus publics en 1992 éliminaient l'hypothèse d'une origine des cas de cancer liée à la situation géographique des locaux de travail [2].

Suite à ces investigations, 4 cas de cancer supplémentaires sont survenus parmi les salariés concernés entre 1994 et 2001. Il s'agissait de localisations cancéreuses différentes (3 cancers du côlon et 1 cancer du sein) des premières localisations rapportées en 1986 et 1987. Le comité d'experts estimait alors que ces nouveaux cas ne constituaient pas un accroissement significatif du risque professionnel pour les salariés concernés.

L'hypothèse d'une nouvelle suspicion d'agrégat spatio-temporel de cas de cancer parmi les salariés a été à nouveau évoquée par les médecins du travail du laboratoire de recherche suite à la survenue de cas de cancer du rein entre 2012 et 2015.

2. OBJECTIF

L'objectif de l'investigation décrite dans ce rapport était de tester l'hypothèse d'un excès d'incidence de cas de cancer du rein parmi les salariés en activité du laboratoire de recherche et de rechercher une exposition commune des cas à un ou plusieurs facteurs de risque connus pour être en lien avec cette pathologie.

3. MÉTHODE

La conduite d'une démarche d'investigation d'agrégat spatio-temporel en milieu professionnel préconisée par Santé publique France [3] a été appliquée par la Cire Île-de-France.

Un groupe de travail constitué des 2 médecins du travail du laboratoire de recherche où travaillaient les cas, du médecin inspecteur de la Direccte (direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi) et de 2 épidémiologistes de Santé publique France (Cire Île-de-France et direction santé travail) a été mis en place, dès le milieu de l'année 2016, pour la mise en œuvre des investigations.

L'épidémiologie du cancer du rein et les facteurs de risque associés ont été décrits en s'appuyant d'une part sur une revue de la littérature réalisée en décembre 2016 et sur la consultation du site internet du Centre international de recherche sur le cancer (Circ) en mai 2018. L'objet de la revue de la littérature consistait à identifier les épisodes de survenue de cas de cancer du rein chez les travailleurs exerçant dans des laboratoires de recherche et les facteurs de risque associés au cancer du rein. Les mots clés utilisés étaient : « *kidney cancer* », « *renal malignant tumour* », « *renal malignant tumor* », « *renal cancer* », « *renal carcinoma* », « *renal cell carcinoma* », « *laboratory work* », « *biology research workers* », « *biological research laboratories* », « *biomedical research workers* », « *occupation* » et « *workers* ». Cette recherche a été effectuée sur Pubmed et Scopus à l'aide de 3 équations de recherche¹. Afin d'enrichir cette revue de la littérature, des articles complémentaires ont été fournis en novembre 2018 par le Centre antipoison et toxicovigilance (CAPTV) de l'hôpital Fernand-Widal.

Les cas de cancer du rein rapportés par les médecins du travail dans leur signalement initial avaient été diagnostiqués de 2012 à 2015. Il a été décidé d'étendre la période d'investigation à 11 ans : de 2006 à 2016. Cette extension au-delà de la période de survenue des cas initiaux permettait la réalisation d'une exploration statistique², cette période de 11 ans ayant été définie *a priori*. Finalement, la définition de cas retenue correspondait à tous les cas de cancer du rein diagnostiqués entre 2006 et 2016 et signalés au service de médecine du travail parmi les salariés en activité du laboratoire de recherche. La validation des cas a été réalisée par les médecins du travail à l'aide des dossiers médicaux professionnels de chaque cas.

L'exposition des cas de cancer du rein a été évaluée grâce au *curriculum laboris* de chaque cas qui a été communiqué par les médecins du travail, après avoir été anonymisé. Les

¹ Descriptif des 3 équations de recherche bibliographique :

- Équation Scopus : recherche d'études relatives à des cas de cancer rein dans la population des travailleurs œuvrant dans des laboratoires

(TITLE-ABS-KEY (occupation* OR workers) AND TITLE-ABS-KEY ("laboratory work" OR "biology research" OR "biological laboratories" OR "biomedical research") AND TITLE-ABS-KEY ("cancer" OR "tumor" OR "tumour" OR "neoplasm*" OR "carcinoma"))

- Équation Scopus : cancer du rein et risques professionnels

(TITLE-ABS-KEY ("kidney cancer" OR "renal malignant tumour" OR "renal malignant tumor" OR "renal cancer" OR "cancer renal" OR "renal carcinoma" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cancer") AND TITLE-ABS-KEY ("occupation*" OR "workers"))

- Équation PubMed : facteurs de risque du cancer du rein

("kidney cancer" OR "renal malignant tumour" OR "renal malignant tumor" OR "renal cancer" OR "cancer renal"[Title] OR "renal carcinoma"[Title] OR "renal cell carcinoma"[Title] OR "renal cancer"[Title] OR "Kidney Neoplasms"[Mesh]) AND "risk" [TIAB] NOT ("treatment" OR "treatments" OR "therapy" OR "prognostic" OR "prognosis" OR "clinical" OR "surgical" OR "patient" OR "patients")

² L'utilisation des tests d'hypothèse n'a de valeur que dans un protocole d'étude dans lequel la période et la zone d'étude seraient définies *a priori* de la connaissance de la survenue des événements. Il n'est pas valide scientifiquement de formuler et de tester des hypothèses *a posteriori* de la connaissance de la distribution des événements. Il en est de même lorsque l'on mène une étude étiologique au sein d'un agrégat [20].

ingénieurs d'hygiène et de sécurité du laboratoire de recherche ont également été sollicités pour identifier dans le parcours professionnel des cas retenus une exposition à l'un des facteurs de risque professionnel ou environnemental certain ou suspecté de cancer du rein.

L'effectif des personnes salariées dans le laboratoire de recherche en fonction de leur âge et de leur sexe a été fourni pour les années 2006 à 2016 par le service des ressources humaines du laboratoire.

Afin de vérifier un possible excès de cas de cancer du rein parmi les salariés du laboratoire de recherche, les ratios standardisés d'incidence ont été calculés en utilisant comme taux de référence les estimations nationales des taux bruts d'incidence de cancer du rein en France entre 1980 et 2012 en fonction de l'âge et du sexe [4].

Enfin, un courrier d'information a été transmis en avril 2018 par les médecins du travail du laboratoire aux salariés chez lesquels un cancer du rein a été diagnostiqué par le passé pour les informer des investigations.

4. RÉSULTAT

4.1 Description du laboratoire de recherche et du suivi médical des salariés

Le laboratoire de recherche faisant l'objet de la présente étude est implanté à Paris et environ 2800 personnes de statuts différents (salariés, sous-traitant, stagiaires, étudiants...) y travaillent aujourd'hui. Les activités du laboratoire sont déclinées en 3 grandes missions : recherche, enseignement et santé.

Les activités de recherche sont organisées dans plusieurs départements de recherche (biologie cellulaire, immunologie, parasitologie, virologie, immunologie, génomique...) et les activités en lien avec la santé sont réalisées au sein de laboratoires spécialisés. De par ses activités, les personnes travaillant sur le site, notamment au sein des laboratoires, ou dont les activités les amènent à fréquenter les laboratoires, peuvent être exposées spécifiquement à des agents biologiques, chimiques ou physiques.

Le suivi médical des salariés est organisé par les médecins du travail du laboratoire et comporte un volet de consultations cliniques au travers du suivi individuel des personnes salariées du laboratoire et une activité en milieu du travail (connaissance des expositions, amélioration des conditions de travail...). Certains salariés exposés à des risques spécifiques (agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, agents biologiques, rayonnements ionisants, risques liés à la manipulation d'animaux de laboratoire ou de matériel humain primaire...) font l'objet d'un suivi individuel renforcé. Ce suivi médical comprend des examens complémentaires (dosimétrie, sérologie, radiologie, examen radiotoxicologique des urines,...).

4.2 Éléments bibliographiques sur le cancer du rein

4.2.1 Épidémiologie du cancer du rein

Avec 11 573 nouveaux cas estimés en 2012 dont 67% survenant chez l'homme, le cancer du rein se situe au 7^e rang en termes d'incidence des cancers en France. Le taux annuel d'incidence standardisé est de 14,5/100 000 chez l'homme et de 5,8/100 000 chez la femme. Il touche plus fréquemment l'homme que la femme avec un rapport hommes/femmes de 2,5. Le cancer du rein touche plutôt les adultes après 50 ans, le pic d'incidence étant observé entre 70 et 80 ans [4].

Chez l'homme, comme chez la femme, l'incidence de ce cancer est en forte augmentation depuis 1980, cette croissance se confirmant après 2005. En effet, le taux d'incidence standardisé a augmenté chez l'homme de 2,0% par an entre 1980 et 2012 (7,7/100 000 personnes et par an en 1980 contre 14,5/100 000 personnes et par an en 2012) et, chez la femme, de 1,7% par an (3,4/100 000 personnes et par an en 1980 contre 5,8/100 000 personnes et par an en 2012). L'augmentation de l'incidence du cancer du rein observée en France au cours de la période 1980-2012 suit la même tendance que celle retrouvée aux États-Unis et dans d'autres pays européens [4].

Avec 3 957 décès, dont 67% chez l'homme, ce cancer se situe au 9^e rang des décès parmi les 19 localisations examinées. Le taux de mortalité standardisé est de 4,0/100 000 personnes et par an chez l'homme et de 1,4/100 000 personnes et par an chez la femme [4].

4.2.2 Aspects cliniques et histologiques du cancer du rein

La découverte de la tumeur rénale est fortuite dans plus de la moitié des cas lors d'une échographie, d'un scanner ou d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale pratiquée pour une symptomatologie sans rapport avec la tumeur. Dans environ 40% des cas, des signes urologiques sont à l'origine du diagnostic : hématurie macro ou microscopique, douleurs lombaires, masse lombaire palpable. Des signes généraux peuvent être révélateurs dans 10% des cas (altération de l'état général, asthénie, anorexie, amaigrissement). Plus rarement, la maladie est révélée par un syndrome paranéoplasique (5% des cas) ou des métastases prévalentes, le plus souvent osseuses ou pulmonaires [5].

La classification histologique des cancers du rein distingue principalement les types de cancer suivants : les carcinomes à cellules claires (75% des cas de cancer rénaux), les tumeurs tubulo-papillaires, les carcinomes à cellules chromophobes et les carcinomes sarcomatoïdes [5].

La plupart des études épidémiologiques ne permettent pas d'études des facteurs de risque selon les types histologiques (hors les carcinomes à cellules claires).

Les cas de cancer du rein retenus dans ce rapport pour calculer l'incidence correspondent aux adénocarcinomes développés aux dépens du parenchyme rénal.

4.2.3 Facteurs de risque du cancer du rein

4.2.3.1 Facteurs de risque individuels

(i) Tabagisme

C'est un des facteurs de risque pour lequel des associations consistantes ont été mises en évidence. Plusieurs études ont montré un lien entre tabagisme actif ou ancien et le cancer du rein [6, 7, 8], les risques relatifs (RR) ou odds-ratio (OR) variant de 1,3 à 2,06 avec une relation dose-réponse avec la consommation cumulée de tabac [8] sur une étude de cohorte portant sur 250 000 vétérans américains sur 26 ans de suivi. Le risque de cancer du rein augmente significativement avec le nombre de cigarettes par jour. Le RR est de 1,31 pour une consommation de 1-9 cigarettes, de 1,37 pour un nombre de cigarette variant entre 10 et 20, de 1,6 pour 21-39 cigarettes par jour et le RR est de 2,06 lors d'une consommation supérieure ou égale à 40 cigarettes par jour [9].

La méta-analyse de Hunt *et al.* retrouve des RR de 1,54 (intervalle de confiance (IC) 95% [1,42 - 1,68]) pour les hommes, de 1,22 (IC 95% [1,09 - 1,36]) pour les femmes et montre l'effet bénéfique de l'arrêt du tabagisme sur la réduction du risque de cancer du rein après 10 années d'arrêt [10].

Deux études confirment ces résultats et évoquent aussi un rôle potentiel du tabagisme passif au domicile ou au travail [11, 12].

Selon l'étude de Patel *et al.* portant sur la relation entre le tabagisme actif et les classifications histologiques du cancer du rein, le tabagisme actif est un facteur de risque associé significativement à la survenue de certaines tumeurs : les carcinomes à cellules claires (OR = 2,2, $p < 0,05$) et les tumeurs tubulo-papillaires (OR = 2,4, $p < 0,05$) [13].

(ii) Obésité :

C'est également un facteur de risque dont l'association avec le cancer du rein est souvent observée. L'indice de masse corporelle (IMC) est le paramètre le plus étudié, l'obésité étant définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) par « une personne ayant un IMC de 30 ou plus ».

Des associations significatives ont été rapportées chez les hommes et les femmes avec un risque plus élevé pour ces dernières. Le risque relatif augmente de 1,07 (IC 95% [1,05 - 1,09]) pour une augmentation d'une unité de l'IMC pour les deux sexes [14].

Une étude de cohorte prospective avec plus de 900 000 adultes américains met en évidence une relation dose-effet entre l'augmentation de la masse corporelle et le taux de mortalité chez les patients atteints de cancer du rein [15].

La part attribuable au surpoids dans la survenue du cancer du rein est de 40% aux Etats-Unis et de 30% en Europe [16].

Des mécanismes biologiques hormonaux pourraient être impliqués, l'obésité favorisant l'augmentation de la sécrétion d'insuline, d'œstrogènes endogènes et de facteurs de croissance insuline-like.

(iii) Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle a aussi été associée à un excès de risque de cancer du rein. Dans l'étude de Chow *et al.*, les hommes présentant une pression diastolique supérieure à 90 mm

Hg ont deux fois plus de risque de développer un cancer du rein que ceux avec une pression diastolique inférieure à 70 mm Hg [17].

Plusieurs études conduites aux USA et en Chine ont montré une corrélation entre la survenue du cancer du rein et l'augmentation de la pression artérielle [18, 19].

D'après la revue de la littérature de Moore *et al.*, l'hypertension est associée à un excès de risque variant selon les études de 1,2 à 3 [8]. Mais les rôles respectifs de la maladie et des traitements antihypertenseurs (diurétiques entre autres) restent encore difficiles à établir en raison de leur étroite corrélation [8].

(iv) Diabète :

Le diabète est aussi souvent considéré comme un facteur de risque de cancer du rein selon des études menées dans les pays d'Amérique du nord, d'Asie et d'Europe [21, 22]. Cependant, le lien observé pourrait être relié en partie à l'hypertension et à l'obésité fréquemment associées à la maladie diabétique [8]. Ceci serait corroboré par des études menées aux USA et en Italie qui ne mettent pas en évidence une association entre le diabète et le cancer du rein après ajustement sur les facteurs de confusion tels que le tabagisme, l'obésité et l'hypertension [19, 23, 24].

(v) Autres facteurs de risque individuels :

Des études épidémiologiques concernant d'autres facteurs de risques individuels ont également évoqué comme facteurs de risque l'hémodialyse prolongée, la greffe rénale, la maladie polykystique rénale à un stade avancé, l'utilisation d'antalgique contenant de la phénacétine, la consommation de remède contenant des acides aristolochiques [25] et l'alimentation. La consommation de fruits et légumes aurait un effet protecteur de même que la consommation modérée d'alcool et l'activité physique. La consommation de viandes et de produits transformés favoriserait la survenue d'un cancer du rein [8, 24].

4.2.3.2 Facteurs de risque héréditaires ou génétiques

Environ 2 à 3% des carcinomes à cellules rénales correspondent à des formes héréditaires de cancer du rein liées à certaines pathologies héréditaires ou familiales :

- la maladie de Von Hippel Lindau (VHL) ;
- le cancer rénal papillaire héréditaire ;
- le cancer rénal à cellules claires familial ;
- la sclérose tubéreuse de Bourneville ;
- le syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Les deux premières sont les plus fréquemment rencontrées. La maladie de Von Hippel Lindau prédispose au carcinome à cellules claires associé à une mutation du gène suppresseur de tumeur VHL. Le cancer rénal papillaire héréditaire est associé à une mutation du gène c-MET [26].

Une mutation somatique du gène VHL est observée dans 70% des cas de carcinomes à cellules claires non héréditaires alors qu'une mutation somatique du gène c-MET est retrouvée pour 13% des cancers papillaires. Certaines études ont mis en évidence des interactions entre expositions professionnelles (pesticides, solvants, métaux) et le génotype des glutathion S-transférases M1-1 et T1-1 [27, 28].

4.2.3.3 Facteurs de risque en lien avec une exposition professionnelle

Selon le Centre international de recherche sur le cancer (Circ), les expositions environnementales ou professionnelles pour lesquelles il existe de preuves épidémiologiques suffisantes d'une association causale avec le risque de cancer rénal sont le tabagisme (voir ci-dessus), l'exposition aux rayonnements ionisants et le trichloroéthylène (TCE). Les nuisances pour lesquelles ces preuves sont limitées sont l'arsenic inorganique, le cadmium, l'acide perfluorooctanoïque, le travail dans le secteur de l'imprimerie et l'exposition aux fumées de soudage.

(i) Facteurs de risque pour lesquels le Circ estime que les preuves d'une association causale sont suffisantes

- Trichloroéthylène

Le lien entre une exposition aux solvants chlorés et la survenue de cancer du rein a été longtemps controversé malgré de nombreuses études épidémiologiques. Les arguments sont plus nombreux pour le trichloroéthylène [29].

En ce qui concerne le risque de survenue de cancer du rein lors d'une exposition professionnelle au trichloroéthylène, une revue de la littérature réalisée en 2000, retrouve un risque relatif significatif de cancer du rein associé à une exposition au trichloroéthylène (TCE) de 1,7 (IC 95% [1,1 – 2,7]) pour les études de cohortes ayant une exposition bien documentée [30]. Une autre méta-analyse effectuée par l'US EPA a conclu à un méta-risque (mRR) de 1,27 (IC 95% [1,13 – 1,43]) pour le cancer du rein en 2011 [31]. Ce mRR augmentait avec l'exposition (mRR pour les plus fortement exposés : 1,58 (IC 95% [1,28-1,96]), ce qui est un fort argument en faveur du caractère causal de l'association. Ce sont les études cas-témoin qui apportent les preuves les plus fortes de ce lien causal, en particulier une étude française conduite chez les décolleteurs de la vallée de l'Arve. Dans cette étude, l'odds-ratio (OR) pour le risque de cancer rénal associé à l'exposition professionnelle au TCE était de 1,60 (IC 95% [0,95 - 2,69]). Il était de 2,23 (IC 95% [1,09 - 4,57]) pour les expositions cumulées les plus fortes et de 2,70 (IC 95% [1,09 - 6,67]) pour les doses cumulées les plus fortes avec pics d'exposition. La prise en compte du tabagisme et de l'indice de masse corporelle ne diminuait pas la force des associations. Les OR restaient élevés mais cette augmentation n'était plus statistiquement significative (OR = 1,96 ; IC 95% [0,71 - 5,37] ou OR = 2,63 ; IC 95% [0,79 - 8,83], selon le modèle de régression adopté) quand la co-exposition aux huiles minérales était prise en compte, probablement par manque de puissance (57,9% des travailleurs exposés au TCE l'étaient aussi aux huiles) ; dans les mêmes modèles de régression, les OR du risque de cancer du rein associés à l'exposition aux huiles étaient respectivement de 1,04 et inférieur à 1 [32].

Pour les autres études de cohortes et les études cas-témoins, il existe aussi une augmentation du risque de cancer du rein qui n'est pas toujours significative [33].

- Rayonnements ionisants

Des analyses conduites dans la cohorte des survivants aux explosions atomiques japonaises ont montré une augmentation avec l'irradiation du risque de cancer rénal [34, 35]. Dans une étude britannique conduite dans une cohorte de malades atteints de spondylarthrite ankylosante, la mortalité par cancer rénal augmentait également avec l'irradiation [36]. Des résultats semblables ont été observés dans une 3^{ème} cohorte de malades irradiés [37]. Expérimentalement, l'irradiation des fosses lombaires a induit des tumeurs rénales chez le singe [38].

(ii) Facteurs de risque pour lesquels le Circ estime que les preuves d'une association causale sont limitées

- Arsenic et cadmium

Plusieurs études épidémiologiques sont en faveur d'une association entre exposition professionnelle au cadmium et cancer du rein. Trois études cas-témoins, notamment, retrouvent une augmentation du risque de cancer rénal avec des OR variant de 1,2 à 5 [39, 40]. Dans la méta-analyse de Song *et al.* en 2015, incluant 8 études cas-témoin et une étude de cohorte, l'exposition au cadmium augmentait le risque du cancer rénal avec un OR de 1,47 (IC 95% [1,27 – 1,71]) [41].

Quelques études épidémiologiques conduites à Taïwan [42, 43], au Chili et en Argentine, ont montré un excès de risque de cancer rénal associé à la consommation d'eau contaminée par l'arsenic. Les risques relatifs observés étaient toujours beaucoup plus faibles que ceux notés dans les mêmes populations pour les tumeurs de l'arbre urinaire, mais l'augmentation était statistiquement significative. La plupart des études indiquaient une augmentation du risque avec l'intensité de l'exposition, ce qui était en faveur du caractère causal de l'association. La principale faiblesse méthodologique de toutes ces études est l'incertitude du diagnostic, certaines tumeurs urothéliales de la partie supérieure de l'arbre urinaire ayant pu être interprétées comme des tumeurs rénales.

Selon la dernière évaluation du Circ, les preuves d'une association causale entre l'exposition à l'arsenic et le risque de cancer rénal sont seulement limitées.

- Acide perfluorooctanoïque

Dans une cohorte de travailleurs exposés à l'acide perfluorooctanoïque (PFOA), il a été observé une augmentation du risque de cancer rénal avec l'exposition : le SMR pour ce type de tumeur était de 2,66 (IC 95 % [1,15 – 5,24]) pour les travailleurs du quartile d'exposition le plus élevé [44]. Une étude en population générale a également montré une augmentation du risque de cancer rénal avec l'exposition : les risques relatifs étaient respectivement de 1,23, 1,48 et 1,58 dans les 2^e, 3^e et 4^e quartiles des expositions cumulées, comparés au 1^{er} quartile [45]. Dans une autre étude en population générale, une augmentation statistiquement significative du risque de cancer rénal a également été observée chez les 10% d'individus dont la concentration sérique de PFOA était la plus élevée (OR = 2 ; IC 95% [1,0 - 3,9]) [46].

- Travail dans le secteur de l'imprimerie

Plusieurs études de cohortes et plusieurs études cas-témoin indiquent un excès de risque modéré (risque relatif compris entre 1 et 1,7) et inconstamment statistiquement significatif associé aux emplois du secteur de l'imprimerie. La principale faiblesse méthodologique de toutes ces études est l'incertitude du diagnostic, certaines tumeurs urothéliales de la partie supérieure de l'arbre urinaire ayant pu être interprétées comme des tumeurs rénales (sachant, que par ailleurs, il y a des preuves suffisantes d'un excès de risque de tumeurs urothéliales associé à l'exposition à certaines aromatiques qui sont des composants, des impuretés ou des produits de dégradation habituels de diverses encres) [47].

- Soudage

Les associations positives entre l'exposition aux fumées de soudage et le risque de cancer du rein sont rapportées dans la plupart des études disponibles. Cependant, pour la plupart d'entre elles, il n'y a pas de relation dose-réponse, ce qui n'est pas en faveur d'un caractère causal de l'association. En outre, dans ces études, il n'y a généralement pas d'ajustement

sur les co-expositions : en particulier, sur le tabagisme et sur la co-exposition au trichloréthylène qui a été très fréquente dans ce secteur d'activité [48].

(iii) Autres facteurs de risque

Des associations positives entre le risque de cancer rénal et l'exposition à de nombreuses autres nuisances professionnelles ou environnementales ont été rapportées, mais sporadiquement et inconstamment (pour la plupart de ces nuisances, on dispose également d'études négatives parfois plus nombreuses que les études positives). Quelques-unes de ces associations justifient une brève présentation.

- Amiante

Le lien entre l'exposition à l'amiante et l'augmentation du risque de cancer du rein est controversé. D'assez nombreuses études épidémiologiques ont sporadiquement montré un excès de risque de cancer rénal associé à l'exercice de diverses professions exposant ou ayant pu exposer à l'amiante (chauffagistes, marins, ouvriers de chantiers navals, pompiers, conducteurs de trains...). Cependant les résultats de la plupart des études qui ont recherché une association entre le risque de cancer rénal et une exposition à l'amiante qualitativement et quantitativement caractérisée sont négatifs. Deux méta-analyses montrent une légère augmentation non significative du risque associée à l'exposition professionnelle à l'amiante avec un SMR à 1,1 (IC 95 % [0,9 – 1,3]) [49, 50]. Aucune étude ne montre de relation dose-réponse, ce qui n'est pas en faveur d'une association causale [51].

- Émissions de moteurs Diesel et gaz d'échappement.

Plusieurs études épidémiologiques ont sporadiquement montré un risque élevé de cancer du rein associé à l'exercice de professions exposant à des gaz d'échappement, en particulier des émissions de moteurs Diesel : employés de stations-services, conducteurs de camions, de trains, de bus, mécaniciens automobiles. Les résultats des études épidémiologiques spécifiquement ciblées sur l'étude de l'association cancer rénal/exposition caractérisée à des gaz d'échappement et/ou des émissions de moteurs Diesel sont discordants [51]. Dans sa dernière évaluation, le Circ a considéré qu'il n'y avait pas de preuves suffisantes d'une association causale entre l'exposition à des émissions de moteurs Diesel ou à des gaz d'échappement et le risque de cancer rénal [52].

- Solvants organiques autres que le trichloroéthylène

Des associations entre l'exposition professionnelle ou environnementale à divers solvants organiques (hydrocarbures aliphatiques chlorés, hydrocarbures) ont été sporadiquement rapportées, mais les études aux résultats négatifs sont les plus nombreuses et aucune étude publiée ne montre de relation dose-réponse [51].

- Expositions à des pesticides et travail en milieu agricole

Quelques études rapportent une augmentation du risque de cancer du rein associée au travail en milieu agricole [51, 53] et/ou l'exposition professionnelle à des pesticides.

- Chloracétal C5

Une étude de cas groupés de cancer du rein menée en 2010 [54] par l'Institut de veille sanitaire a montré une association très significative dans la relation dose-réponse entre l'exposition au chloracétal C5 et la survenue d'un cancer du rein dans une entreprise de fabrication de vitamine A située dans l'Allier.

- Plomb

L'exposition par diverses voies à divers composés inorganiques du plomb a induit des adénocarcinomes rénaux chez le rat et la souris. En revanche, les nombreuses études épidémiologiques disponibles ne montrent généralement pas d'excès de risque de cancer rénal associé à l'exposition professionnelle ou environnementale au plomb et ce n'est pas non plus un effet qui apparaît dans les méta-analyses disponibles [51].

4.2.3.4 Conclusions sur les facteurs de risque

En conclusion, les facteurs de risque individuels tels que le tabagisme, l'obésité, l'hypertension artérielle et dans une moindre mesure le diabète semblent être des facteurs expliquant une proportion non négligeable des cancers du rein et les facteurs génétiques sont impliqués pour une part très faible. Les facteurs de risque environnementaux susceptibles d'être rencontrés en milieu professionnel sont plus rares. Les seuls facteurs de risque avérés sont les expositions aux vapeurs de trichloroéthylène et aux rayonnements ionisants.

4.3 Validation du signal

4.3.1 Validation des cas de cancer du rein

Un cas était défini comme une personne chez laquelle un diagnostic de cancer du rein avait été porté à la connaissance des médecins du travail du laboratoire au moment où la personne était salariée dans le laboratoire de 2006 à 2016. Une telle définition de cas excluait donc les personnes retraitées ainsi que les sous-traitants travaillant sur le site, la plupart des salariés sous-traitants n'étant pas suivis par les médecins du travail du laboratoire³.

Il n'y a pas eu de recherche exhaustive des cas chez les personnes ayant quitté le laboratoire. En effet, la surveillance médicale des personnes retraitées et des personnes ayant travaillé sur le site en tant que sous-traitants n'est pas connue. Les personnes ayant travaillé sur le site mais ayant quitté le laboratoire, soit du fait de leur départ en retraite⁴, soit du fait d'un changement d'activité, n'ont ainsi pas été recherchées.

Une information a été délivrée à chaque patient par les médecins du travail du laboratoire pour les informer de l'enquête en cours.

Au total, 5 cas de cancer du rein répondant à la définition de cas ont été identifiés et validés.

³ Seuls les salariés sous-traitants exposés aux produits CMR sont suivis par la médecine du travail du laboratoire. Parmi ces salariés, aucun n'a déclaré de cancer du rein sur la période 2006 - 2016 d'après la médecine du travail du laboratoire. Les autres salariés sous-traitants, non exposés aux CMR, sont suivis par d'autres services de médecine du travail et il n'a pas été possible de préciser la survenue de cancer du rein dans cette population. L'ensemble des salariés sous-traitants a été exclu des investigations.

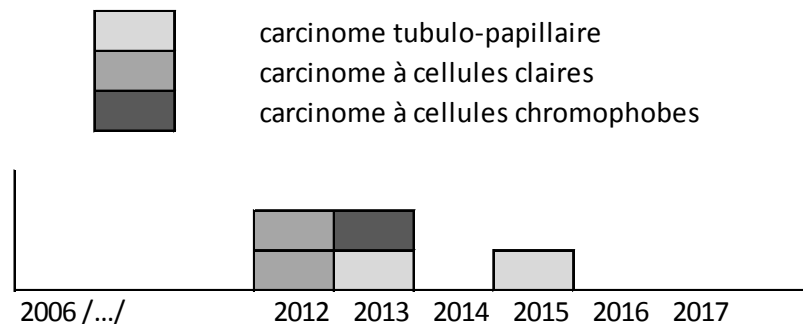
⁴ L'absence de recherche de cas de cancer du rein parmi les personnes ayant travaillé dans le laboratoire mais étant depuis parties à la retraite pouvait constituer une limite de l'étude, sachant que dans le cadre d'une exposition professionnelle à des produits cancérigènes, le temps de latence très long de certains cancers après le début de l'exposition peut entraîner la survenue de certains cancers après la fin de l'activité professionnelle, notamment après le départ à la retraite. Toutefois, le calcul de ratios d'incidence standardisés sur l'âge permettait de maîtriser cette limite.

4.3.2 Description clinique des cas de cancer du rein

Les 5 cas de cancer validés ont été diagnostiqués entre 2012 et 2015 (Figure 1). Il s'agissait de 2 carcinomes tubulo-papillaires, de 2 carcinomes à cellules claires et d'un carcinome à cellule chromophobe.

I FIGURE 1 I

Distribution des cas validés sur la période 2006 à 2017



Les cas concernaient 3 hommes et 2 femmes. L'âge médian au moment du diagnostic était de 45 ans (étendue : 43 à 56 ans). Le délai écoulé médian entre le début de la carrière sur le site du laboratoire et le diagnostic du cancer était de 20 ans (étendue : 1 à 28 ans). L'évolution pour les cas était favorable. Enfin, pour 2 cas, la découverte de la tumeur a été fortuite alors que des signes cliniques urologiques étaient présents pour les 3 autres cas renseignés.

Par ailleurs, la présence de certains facteurs de risque individuels a été vérifiée chez les cas :

- Aucun des cas ne présentait de facteur de risque héréditaire ;
- Aucun des cas n'était diabétique ;
- Deux des 5 cas présentaient une hypertension artérielle ;
- Aucun des 5 cas ne présentait d'obésité ;
- Deux des 5 cas rapportaient un tabagisme, l'un, un tabagisme passé, arrêté une quinzaine d'années avant la découverte de la tumeur (tabagisme faible), l'autre un tabagisme arrêté après la découverte de la tumeur (estimation de 5 paquets année).

4.3.3 Description du parcours professionnel et de l'exposition des cas

Les *curriculum laboris* ont été fournis par les médecins du travail du laboratoire pour les 5 cas validés, permettant ainsi d'identifier les différentes professions occupées par les cas ainsi que la durée de carrière dans le laboratoire.

Pour 4 des 5 cas, l'essentiel de leur carrière s'est déroulée dans le laboratoire. L'un des cas (cas 5) n'a été employé qu'un an au sein du laboratoire avant que soit porté le diagnostic de cancer du rein. La latence (délai entre le début de l'exposition et le diagnostic) attendue d'un cancer du rein est de plusieurs années, ce qui rend improbable une association causale avec les expositions professionnelles dans le laboratoire, pour ce cas. De plus, cette personne occupait un poste de nature administrative, peu exposé à de potentiels produits cancérigènes. Ce cas a par conséquent été exclu des investigations.

Les 4 autres cas sont tous intervenus sur des sites différents et ont eu une durée de travail comprise entre 19 et 28 ans au sein du laboratoire avant qu'un cancer du rein ne soit diagnostiqué.

Ainsi, 2 cas ont été employés au sein du service hygiène et sécurité et leur tâche dans le laboratoire comprenait le ramassage des déchets avant, pour les 2 cas, d'évoluer vers des postes de responsables d'équipe ou de filière d'élimination des déchets. Ces 2 cas étaient globalement peu en contact avec les produits chimiques, biologiques ou radioactifs, sauf en cas de fuite des conditionnements. Concernant les molécules retenues par le Circ dans les mécanismes d'apparition des cancers du rein chez l'homme, on note, pour ces 2 cas :

- une exposition possible et ponctuelle (si fuite de conditionnement) d'un cas entre 1990 et 1996 au trichloroéthylène (cancérogène avéré pour le rein), au cadmium (cancérogène avec preuves limitées pour le rein), à l'arsenic (cancérogène avec preuves limitées pour le rein) et au rayonnement Gamma (cancérogène avéré pour le rein) ;
- une exposition possible et ponctuelle (si fuite de conditionnement) d'un cas entre 1990 et 2009 au trichloroéthylène (cancérogène avéré pour le rein), au cadmium (cancérogène avec preuves limitées pour le rein), arsenic (cancérogène avec preuves limitées pour le rein) et au rayonnement Gamma (cancérogène avéré pour le rein).

Deux cas ont travaillé dans le laboratoire (respectivement comme technicien et agent de laboratoire), dans des équipes différentes. Ils auraient pu être plus facilement en contact avec diverses nuisances chimiques et biologiques. Néanmoins, ni l'un, ni l'autre, n'a été exposé à l'une des nuisances considérées par le Circ comme un facteur de risque avéré ou possible de cancer du rein. On note que 2 cas ont été exposés à des poussières d'amiante.

Au final, selon les informations fournies par les médecins du travail du laboratoire, on n'identifie pas d'exposition professionnelle régulière⁵ commune ou individuelle à un agent retenu par le Circ comme facteur de risque avéré ou possible (cancérogène certain pour le rein ou présentant des preuves limitées de cancérogénicité pour le rein chez l'homme) pour le cancer du rein chez l'homme. Les cas fréquentaient par ailleurs des sites différents au sein du laboratoire, dans des fonctions différentes.

⁵ Certaines expositions à un agent reconnu par le Circ comme un cancérogène pour le rein ont possiblement pu survenir mais il s'agissait alors d'expositions accidentelles (fuite de conditionnement...).

4.4. Vérification de l'excès de cas

4.4.1 Population d'étude

Les données de population transmises par le service des ressources humaines du laboratoire pour les salariés ont été utilisées pour calculer les personnes-années des salariés. Seul le personnel salarié par le laboratoire et en activité a été pris en compte dans cet effectif (Tableau 1).

Les informations fournies indiquent qu'il y a en moyenne 2 000 personnes salariées qui travaillent sur le site. Cet effectif a progressivement augmenté entre 2006 et 2016. Il y a globalement plus de femmes que d'hommes.

Le calcul du nombre de personnes-années (PA) a également été établi pour les salariés en tenant compte de l'effectif transmis par le service des ressources humaines du laboratoire (Tableau 2).

I TABLEAU 1 I

Nombre de personnes salariées dans le laboratoire selon le sexe pour la période 2006 à 2016

Année	Femmes	Hommes	Total
2006	1 144	737	1 881
2007	1 168	747	1 915
2008	1 173	760	1 933
2009	1 176	731	1 907
2010	1 132	719	1 851
2011	1 140	725	1 865
2012	1 134	741	1 875
2013	1 157	773	1 930
2014	1 218	793	2 011
2015	1 243	834	2 077
2016	1 246	856	2 102

I TABLEAU 2 I

Nombre de personnes-années salariées dans le laboratoire selon le sexe et l'âge pour la période 2006 à 2016

Classes d'âge	Femmes	Hommes
15 – 19 ans	1	3
20 – 24 ans	102	53
25 – 29 ans	466	252
30 – 34 ans	793	565
35 – 39 ans	802	715
40 – 44 ans	460	408
45 – 49 ans	733	396
50 – 54 ans	997	505
55 – 59 ans	913	558
60 – 64 ans	559	356
65 – 69 ans	156	157
70 – 74 ans	16	29
75 – 77 ans	0	7
Total	12 931	8 416

4.4.2 Calcul du ratio d'incidence

Les taux annuels d'incidence de cancer du rein par classe d'âge de 5 ans en 2012 produits par Santé publique France [4]. Le taux de 2012 a été retenu pour toutes les années 2006 à 2016.

Les 5 cas de cancer du rein rapportés parmi la population salariée du laboratoire entre 2006 et 2016 ont été retenus dans le calcul du taux d'incidence standardisé (Tableau 3).

I TABLEAU 3 I

Calcul du ratio standardisé d'incidence et de son intervalle de confiance à 95% pour les salariés du laboratoire sur la période 2006 à 2016

Population	Cas observés	Cas attendus ⁶	Ratio d'incidence standardisé	Intervalle de confiance à 95%
Homme	3	2,4	1,3	0,3 – 3,7
Femmes	2	1,4	1,5	0,2 – 5,2

Ainsi 5 cas de cancer du rein ont été rapportés chez les salariés sur la période 2006 à 2016. Sur cette période, compte tenu de l'effectif recensé, 3 à 4 cas de cancer du rein étaient attendus. Les ratios standardisés d'incidence ne sont néanmoins significatifs pour aucune des sous-populations.

Finalement, cette analyse ne met en évidence aucun excès de cas de cancer du rein chez les hommes et les femmes salariés du laboratoire entre 2006 et 2016.

⁶ Le nombre de cas attendus a été calculé, pour chacun des 2 sexes, en additionnant, pour chaque classe d'âge, le produit du nombre de personnes-années salariées dans le laboratoire entre 2006 et 2016 avec le taux d'incidence brut de survenue du cancer du rein en France en 2012 de la classe d'âge correspondante [4].

5. DISCUSSION

À partir des données actuelles, l'étude d'incidence menée chez les salariés du laboratoire employés de 2006 à 2016 n'a pas mis en évidence de cas de cancer du rein en excès par rapport à ce que l'on observe en population générale en tenant compte de l'âge et du sexe des salariés. La multiplicité des expositions n'a pas non plus permis d'isoler une nuisance professionnelle qui aurait été commune à tous les cas, ni même un lieu de travail commun à l'ensemble des cas. Cependant, plusieurs difficultés ont été rencontrées au cours de cette investigation et qui peuvent avoir un impact dans le sens d'une surestimation ou d'une sous-estimation des résultats ainsi présentés.

Ainsi, la surveillance médicale des personnes retraitées et des personnes ayant travaillé sur le site en tant que sous-traitants n'étant pas connue, ces personnes n'ont pas été prises en compte dans le calcul du ratio standardisé d'incidence. Or, en cas d'exposition professionnelle à un produit cancérigène, la survenue des cas de cancer peut apparaître après la période d'activité au sein de l'entreprise. Concernant le personnel sous-traitant, seuls les salariés sous-traitants exposés aux produits CMR étaient suivis par la médecine du travail du laboratoire alors que le suivi des salariés sous-traitants non exposés aux CMR était assuré par d'autres services de médecine du travail. Toutefois, aucun cas de cancer du rein n'a été rapporté sur la période 2006 - 2016 chez les salariés sous-traitants suivis par le service de médecine au travail du laboratoire. Le temps de carrière au sein du laboratoire était en général bien plus court que celui des salariés employés directement par le laboratoire.

L'évaluation de l'exposition professionnelle des cas est également rendue difficile du fait de leur parcours dans plusieurs unités du laboratoire, à différents postes et de leur exposition à de multiples polluants. Il n'a pas été possible de retrouver une unité de travail commune à tous les cas. La plupart des cas rapportés semblent avoir beaucoup circulé au sein du laboratoire et l'évaluation de leur exposition est difficile. Les cas ont été exposés à de nombreuses nuisances. Certaines de ces nuisances sont des facteurs de risque avérés ou possibles de cancer du rein selon le Circ et 2 des 5 cas identifiés ont pu y être exposés lors d'incidents ponctuels (fuite de containers). En revanche aucun des 5 cas n'a été régulièrement exposé à ces agents.

Il faut également garder à l'esprit que les conditions actuelles d'exposition sont possiblement différentes de celles retrouvées par le passé, rendant encore plus complexe l'évaluation des expositions.

Les expositions recensées dans le cadre de cette investigation témoignent de la présence de nuisances au poste du travail mais ne prennent pas en compte l'utilisation d'équipements de protection collective et/ou individuelle mises en place au sein du laboratoire visant à supprimer ou réduire les risques professionnels afin de protéger les salariés. Les expositions recensées ne sont pas basées sur des métrologies d'exposition et sont donc surestimées, la présence d'une nuisance au poste de travail n'impliquant pas forcément l'exposition du salarié à cette dernière.

6. CONCLUSION

Une suspicion d'agrégat de cancers du rein survenus entre 2012 et 2016 a été signalée parmi les salariés d'un laboratoire de recherche en 2016. L'investigation menée ne met pas en évidence d'excès de cas de cancer du rein par rapport à la population française en tenant compte de l'âge et du sexe des salariés du laboratoire. Il n'a pas non plus été identifié de lieu commun d'exposition à tous les cas ni d'agent chimique, biologique ou physique retenu par le Circ comme cancérigène pour le rein comme ayant régulièrement exposé un ou plusieurs des cas recensés.

Cette approche présente cependant des limites, notamment au travers de l'absence d'information médicale concernant les employés embauchés en tant que sous-traitant et les salariés étant partis à la retraite. Néanmoins, l'absence de sur-incidence de cancer du rein parmi les salariés du laboratoire observée dans la présente investigation sur la période 2006 à 2016 conforte les conclusions des précédentes études épidémiologiques réalisées en 1990 et 1992.

Cette investigation n'est donc pas en faveur d'une situation inhabituelle concernant la survenue de cancer du rein dans le laboratoire de recherche.

Cette démarche pourrait être actualisée si de nouveaux cas de cancer du rein étaient signalés parmi la population salariée du laboratoire. Dans cet objectif, la surveillance renforcée déjà mise en place par la médecine du travail et à l'origine de ce signalement doit être maintenue afin de permettre de détecter le plus précocement possible la survenue de nouveaux cas.

Enfin, compte tenu des expositions spécifiques rapportées dans la présente investigation, il faut rappeler l'importance d'une politique de prévention des risques professionnels adaptée à la nature des expositions professionnelles présentes sur le site. Il est utile dans ce contexte de poursuivre la démarche de prévention des risques déjà en œuvre au sein de l'ensemble du laboratoire, en intégrant les prestataires et stagiaires, ainsi que la poursuite de la surveillance des expositions par le biais d'un suivi individuel des salariés par la médecine du travail.

Références bibliographiques

- [1] Cordier S, Mousel M-L, Le Goaster C, Gachelin G, Le Moual N, Mandereau L, Carrat F, Michaud G, Hemon D. Cancer risk among workers in biomedical research. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:450-9.
- [2] Vecchio D, Sasco A, Cann C. Occupational risk in health care and research. *Am. J. Ind. Med.* 43:369–397, 2003.
- [3] Buisson C, Bourgkard E, Imbernon E, Goldberg M. Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2004. 40 p.
- [4] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 122 p.
- [5] Long JA, Descotes JL, Rambeaud JJ. Diagnostic du cancer du rein. *La revue du praticien*, 2007;57:603-12.
- [6] Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Järholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Eng J Med* 2000;348(18):1305-11.
- [7] 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* 2005;114:101-8.
- [8] Moore LE, Wilson RT, Campleman SL. Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. *Cancer Invest* 2005;23:240-55.
- [9] McLaughlin JK, Hrubec Z, Heineman EF, Blot WJ, Fraumeni JF. Renal cancer and cigarette smoking in a 26-year followup of U.S. veterans. *Public Health Rep Wash DC* 1974. oct 1990;105(5):535-7.
- [10] 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.
- [11] Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 24 déc 2008;8:387.
- [12] Hu J, Ugnat A-M, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2005;41(5):770-8.
- [13] Patel NH, Attwood KM, Hanzly M, Creighton TT, Mehedint DC, Schwaab T, et al. Comparative Analysis of Smoking as a Risk Factor among Renal Cell Carcinoma Histological Subtypes. *J Urol*. sept 2015;194(3):640-6.

- [14] Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *Br J Cancer*. 28 sept 2001;85(7):984-90.
- [15] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 24 avr 2003;348(17):1625-38.
- [16] Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. août 2004;4(8):579-91.
- [17] Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2 nov 2000 ; 343(18):1305-11.
- [18] Shen T, Shu X-O, Xiang Y-B, Li H-L, Cai H, Gao Y-T, et al. Association of hypertension and obesity with renal cell carcinoma risk: a report from the Shanghai Men's and Women's Health Studies. *Cancer Causes Control CCC*. Août 2015;26(8):1173-80.
- [19] 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.
- [20] Germonneau P, Tillaut H, Gomes Do Esperito Santo E, Borraz O, Gourier Frery C, Quenel P. Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. Version mai 2005. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2005. 75 p.
- [21] Joh H-K, Willett WC, Cho E. Type 2 Diabetes and the Risk of Renal Cell Cancer in Women. *Diabetes Care*. juill 2011;34(7):1552-6.
- [22] Habib SL, Prihoda TJ, Luna M, Werner SA. Diabetes and risk of renal cell carcinoma. *J Cancer*. 2012;3:42-8.
- [23] Weikert S, Boeing H, Pischon T, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: Findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 15 juin 2006;118(12):3133-9.
- [24] Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: links and risks. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2016;9:45-52.
- [25] Chung-Hsin Chen, Kathleen G. Dickman, Masaaki Moriya, Jiri Zavadil, Viktoriya S. Sidorenko, Karen L. Edwards, Dmitri V. Gnatenko, Lin Wu, Robert J. Turesky, Xue-Ru Wu, Yeong-Shiau Pu, and Arthur P. Grollman. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 9 avril 2012.
- [26] Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov*. juin 2016;160(2):183-94.
- [27] 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.

- [28] Karami S, Boffetta P, Rothman N, Hung RJ, Stewart T, Zaridze D, et al. Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis*. août 2008;29(8):1567-71.
- [29] Wartenberg D. Environmental Factors in Cancer: Trichloroethylene and Related Solvents: Science, Regulation, and Cancer Prevention. *Rev Environ Health*. 2009;24(4):297-302.
- [30] Wartenberg null, Reyner null. TCE Meta-Analyses: Wartenberg et al.'s Response. *Environ Health Perspect*. déc 2000;108(12):A543-4.
- [31] 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):4238-72.
- [32] Charbotel et al. Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects. *Annals of Occupational Hygiene* 2006; 50: 777-787.
- [33] Chiu WA, Jinot J, Scott CS, Makris SL, Cooper GS, Dzubow RC, et al. Human health effects of trichloroethylene: key findings and scientific issues. *Environ Health Perspect*. mars 2013;121(3):303-11.
- [34] Preston D. L., Ron, E., Tokuoka S., Funamoto S., Nishi N., Soda M., Mabuchi K, and K. Kodama. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998. *Radiat Res* 2007;168:1-64.
- [35] Preston, D. L., Shimizu, Y., Pierce, D. A., Suyama, A. and Mabuchi, K. Studies of Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid Cancer and Noncancer Disease Mortality: 1950–1997. *Radiat. Res.* 2003 ;160, : 381–407.
- [36] C. Weiss HA1, Darby SC, Doll R.ancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer*. 1994;59(3):327-38.
- [37] R Boice JD Jr1, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, Moloney WC, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL, Kremenz ET, Latourette HB, Merrill JA, Peters LJ, Schulz MD, Storm HH, Bjorkholm E, Pettersson F, Janine Bell CM, Coleman MP, Fraser P, Neal FE, Prior P, Choi NW, Hislop TG, Koch M, Kreiger N, Robb D, Robson D, Thomson DH, Lochmuller H, von Fournier D, Frischkorn R, Kjørstad KE, Rimpela A, Pejovic MH, Kirn VP, Stankusova H, Berrino F, Sigurdsson K, Hutchison GB, MacMahon B.Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res*. 1988;116:3-55.
- [38] Hollander CF, Zurcher C, Broerse JJ. Tumorigenesis in high-dose total body irradiated rhesus monkeys--a life span study. *Toxicol Pathol*. 2003;31:209-13.
- [39] Il'yasova D, Schwartz GG. Cadmium and renal cancer. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 sept 2005;207(2):179-86.
- [40] Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, Tomatis L, Infante PF. Cadmium-induced cancers in animals and in humans. *Int J Occup Environ Health*. juin 2007;13(2):202-12.

- [41] 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* [Internet]. 11 déc 2015 [cité 26 janv 2017];5.
- [42] Chen CJ, Chen CW, Wu MM, Kuo TL. Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br J Cancer*. nov 1992;66(5):888-92.
- [43] 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.
- [44] Steenland K, Woskie S Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *AmJ Epidemiol* 2012;176:909–17.
- [45] Barry V, Winqvist A, Steenland K Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 1313-8.
- [46] Vieira VM, Hoffman K, Shin HM, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environ Health Perspect* 2013; 121:318–23.
- [47] IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 65. Printing Processes and Printing Inks, Carbon Black and Some Nitro Compounds. WHO, Lyon; 1996: 594 p.
- [48] IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 118. Welding, molybdenum trioxide and indium tin oxide. WHO, Lyon; 2018: 320p.
- [49] Sali D, Boffetta P. Kidney cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. *Cancer Causes Control* 2000;11:37-47.
- [50] Goodman M, Morgan RW, Ray R, Malloy CD, Zhao K. Cancer in asbestos-exposed occupational cohorts: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 1999;10:453-65.
- [51] Moore LE, Stewart PZA, Karami S. Kidney cancer. In Anttila S, Boffetta P, (eds). *Occupational cancers*. Springer, London, 2014: 439-459.
- [52] IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 105. Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. WHO, Lyon; 2014: 714 p.
- [53] Karami S, Colt JS, Schwartz K, Davis FG, Ruterbusch JJ, Munuo SS, Wacholder S, Stewart PA, Graubard BI, Rothman N, Chow WH, Purdue MP. A case-control study of occupation/industry and renal cell carcinoma risk. *BMC Cancer*. 2012;12:344.
- [54] Iwatsubo Y, Bénézet L, Boutou-Kempf O, Chabault E, Févotte J, Garras L, Goldberg M, Luce D, Pilorget C, Imbernon E. Investigations épidémiologiques dans une entreprise de production de vitamines de l'Allier. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; décembre 2010. 151 p.