

14

Cancers de la vessie et du rein

Le cancer de la vessie est très lié au tabagisme et le rôle de certains composés chimiques (amines aromatiques AA, hydrocarbures aromatiques polycycliques, HAP), excrétés par voie urinaire, dans la survenue de ces cancers est clairement décrit. Les liens entre l'exposition professionnelle ou environnementale aux pesticides et le risque de survenue des cancers de la vessie et du rein ont fait l'objet de recherches épidémiologiques depuis la fin des années 1980. Les premières analyses menées en milieu agricole, n'ont pas mis en évidence d'élévation du risque. Cependant, il est reconnu que la population en milieu agricole est moins exposée au tabagisme et cela pourrait masquer un effet de l'exposition aux pesticides.

Ces cancers n'ayant pas été pris en compte dans l'expertise collective de l'Inserm en 2013, ce chapitre présente un état des connaissances, en s'appuyant sur les données de la littérature scientifique disponible en date du dernier semestre 2019.

Cancer de la vessie : incidence, mortalité et facteurs de risque

Avec plus de 16 000 nouveaux cas en 2018, le cancer de la vessie représente 3,6 % des nouveaux cas de cancers (5^e rang), et 3,9 % des décès par cancer (8^e rang) en France (Ferlay et coll., 2018). Il est environ six fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme, avec un taux d'incidence respectivement de 14,3 et 2,4 pour 100 000 personnes en France (Defossez et coll., 2019). D'après le réseau de registres des cancers SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) aux États-Unis, le taux de survie à 5 ans pour ce cancer est environ 77 % (Noone et coll., 2018). Les tumeurs superficielles non infiltrantes de la vessie se limitent à la muqueuse, et représentent 70-80 % des cas de ce cancer au moment du diagnostic, alors que les tumeurs infiltrantes, qui atteignent le muscle vésical, sont associées à un risque d'évolution métastatique (poumons, foie ou os). Il existe plusieurs types histologiques : majoritairement les carcinomes urothéliaux (90 %), et plus rarement les

carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes ou les carcinomes à petites cellules.

Le cancer de la vessie est très lié au tabagisme, l'association étant aujourd'hui considérée comme causale, mais aussi à la bilharziose et à certaines expositions professionnelles ou environnementales. Le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a considéré comme suffisantes les preuves de cancer de la vessie chez les travailleurs des industries de production de l'aluminium et du caoutchouc, ainsi que chez les peintres (IARC, 2012b). En effet, de nombreuses substances chimiques, utilisées dans ces secteurs professionnels, ont été associées avec un fort niveau de preuve à ce cancer. Parmi celles-ci figurent les AA (par exemple 4-aminobiphényle, benzidine, 2-naphthylamine, ortho-toluidine) et les HAP, dont une des sources est le tabagisme.

Les seuls facteurs de risque professionnel de cancer de la vessie ouvrant droit à une réparation au titre des tableaux de maladies professionnelles en France sont l'exposition à certaines AA (Tableau de maladie professionnelle 15ter du régime général) et les travaux comportant l'emploi de goudrons, huiles et brais de houille, et les suies de combustion du charbon contenant notamment des HAP (Tableau de maladie professionnelle 16bis du régime général et 35bis du régime agricole).

Mécanismes biologiques à l'origine du développement du cancer de la vessie

Parmi les mécanismes biologiques favorisant le développement tumoral, un rôle a été rapporté pour le contact de substances cancérigènes (AA, HAP, métaux) ou leurs métabolites avec la muqueuse vésicale. Les métabolites de ces agents, issus de la phase I du métabolisme, sont pour certains très réactifs et en conséquence susceptibles d'établir des liaisons covalentes avec l'ADN (formant ainsi des adduits). La présence d'adduits à l'ADN est reconnue comme une étape de cancérogénèse dépendante de mutations induites par une réplication de l'ADN non fidèle et un processus altéré de réparation des lésions de l'ADN. En conséquence, il est probable que des susceptibilités génétiques individuelles reposent sur des différences d'expression, d'inductibilité ou d'activité des enzymes participant à la bioactivation (enzymes de phase I ou phase IV) ou à la détoxification (enzymes de phase II ou transporteurs de phase III). Les enzymes de phase I et II interviennent respectivement dans des réactions d'oxydation (rarement de réduction) et de conjugaison. Les enzymes ou transporteurs de phase III sont représentés par des

pompes d'efflux alors que les enzymes de phase IV correspondent à des systèmes de déconjugaison. Un exemple d'enzyme de phase IV est la β -glucuronidase qui libère le 2-naphthylamine en métabolisant une forme inactive de la molécule conjuguée à l'acide glucuronique. L'activité de cette enzyme dans la vessie serait impliquée dans la carcinogénicité de 2-naphthylamine et d'autres molécules, mais ce mécanisme est controversé (Paigen et coll., 1984). Diverses enzymes de phase I et II présentent des polymorphismes dont l'association de ces variants avec le risque de cancer du tractus urinaire est désormais documentée (Stojanovic et coll., 2018).

De nombreuses altérations génétiques et épigénétiques ont été impliquées directement ou non dans la formation de tumeurs de la vessie. Parmi les facteurs génétiques participant à la carcinogenèse, il est rapporté, pour les tumeurs superficielles de la vessie, des mutations activatrices des oncogènes *HRAS*, *FGFR3* et *PIK3CA* survenant dans l'urothélium sain (gènes plutôt impliqués dans la prolifération cellulaire) (Juanpere et coll., 2012), ces tumeurs évoluant rarement vers le stade métastatique. Ainsi, les mutations du gène codant le récepteur 3 du FGF ont pour effet la stimulation de la voie RAS-MAPK (tous comme celle de *HRAS*) et participent en conséquence à la carcinogenèse vésicale de faibles grades (Cappellen et coll., 1999). En revanche, l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (*TP53*, *RB*, impliqués dans la stabilité du génome et *PTEN*, gène contrôlant l'activité de la PI3K, citée plus haut) est retrouvée dans la formation de carcinomes infiltrants aboutissant à la maladie métastatique (Guo et Czerniak, 2019).

Cancer du rein : incidence, mortalité et facteurs de risque

Avec environ 15 000 nouveaux cas en 2018, le cancer du rein représente 3,5 % des nouveaux cas de cancers (6^e rang), et 2,9 % des décès par cancer (11^e rang) en France (Ferlay et coll., 2018). Il est plus de deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme, avec un taux d'incidence respectivement de 17,1 et 7,1 pour 100 000 personnes en France (Defossez et coll., 2019). Les tumeurs rénales sont rares pendant l'enfance (7 % des cancers) et l'âge moyen au diagnostic est de 65 ans, avec un patient sur trois présentant des métastases lors du diagnostic. D'après le réseau de registres des cancers SEER aux États-Unis, le taux de survie à 5 ans pour ce cancer est environ 75 % (Noone et coll., 2018). La tumeur rénale la plus fréquente est celle du parenchyme rénal, ou encore carcinome à cellules rénales qui représente 85 % des cas (dont la forme à cellules claires, voir plus loin). Cinq autres types histologiques et de nombreux sous-types histologiques constituent les

15 % restants. Les principaux facteurs de risque pour ce cancer sont le sexe, l'obésité (indice de masse corporelle > 30), l'hypertension artérielle, les rayonnements ionisants et le tabagisme (Scelo et Larose, 2018). Il existe aussi une forte composante génétique, avec plus d'une douzaine de gènes impliqués dans des formes familiales de carcinome à cellules rénales (Lui et Shuch, 2019) ainsi que dans le développement des tumeurs rénales pédiatriques (Royer-Pokora, 2013). En ce qui concerne les agents chimiques, le Circ a classé le trichloréthylène comme cancérigène pour l'être humain (groupe 1) en raison de son association avec le cancer du rein sur la base de preuves épidémiologiques et mécanistiques (IARC, 2014).

Mécanismes biologiques à l'origine du développement du cancer du rein

D'un point de vue général, la cancérogenèse rénale repose plutôt sur des mécanismes épigénétiques que des mécanismes mutationnels (Joosten et coll., 2018). Les altérations épigénétiques comprennent des modifications des histones, de la méthylation de promoteurs et des variations de taux de micro-ARN qui interviennent dans des voies de signalisation, telles que la voie des *hypoxia-inducible factors* HIF (à laquelle appartient le suppresseur de tumeur von Hippel-Lindau ; VHL), la voie WNT- β -caténine et les voies impliquées dans la transition épithélio-mésenchymateuse. En raison de leur implication et de leur fréquence, ces modifications épigénétiques sont considérées comme des biomarqueurs potentiels pour la détection précoce de la maladie et pour la prédiction du pronostic et de la réponse au traitement (Costa-Pinheiro et coll., 2015). Par exemple un ensemble de promoteurs hyperméthylés correspondant aux gènes APC, RASSF1A et RAR β 2 peut détecter un carcinome à cellules rénales avec 94 % de sensibilité et spécificité dans des échantillons urinaires ou sanguins (Hoque et coll., 2004).

Le carcinome à cellules claires, le sous-type histologique le plus courant, est caractérisé par l'inactivation du gène suppresseur de tumeur VHL par mutation ou hyperméthylation de son promoteur dans plus de 80 % des cas sporadiques (Nickerson et coll., 2008). Le deuxième allèle est perdu par délétion du chromosome 3p, observée dans environ 90 % des cas. La protéine VHL (pVHL) est impliquée dans un certain nombre de fonctions cellulaires contribuant au processus de cancérogenèse ; l'assemblage de la matrice extracellulaire, la ciliogenèse, la stabilisation des microtubules, la sénescence et la réparation des lésions de l'ADN. La protéine pVHL est aussi impliquée dans la médiation des réponses adaptatives à l'hypoxie (via la dégradation par ubiquitination des facteurs HIF-1 α et HIF-2 α , une perte de pVHL favorisant

ainsi l'expression de ces facteurs HIF et leur action pro-carcinogénique). À titre d'exemple, l'accumulation des HIF est responsable de l'augmentation d'expression du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) et du *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) qui sont impliqués dans l'angiogenèse, l'invasion et le processus métastatique. Des modifications épigénétiques induites par l'hypoxie ont été mises en cause dans l'insuffisance rénale et la tumorigénèse, en particulier pour le carcinome à cellules claires (Guo et coll., 2011). Récemment, sur le plan moléculaire, la preuve d'un lien entre l'hypoxie et les modifications post-traductionnelles des histones a été fournie (Johnson et coll., 2008 ; Vieira-Coimbra et coll., 2015).

Les données actuelles suggèrent toutefois que la perte de pVHL seule, bien que nécessaire, ne soit pas suffisante pour initier le cancer rénal. Récemment, des études de séquençage à haut-débit ont identifié le *PBRM1*, codant un composant du complexe SWI/SNF de remodelage de la chromatine, comme deuxième gène le plus fréquemment muté dans le carcinome à cellules claires (Varela et coll., 2011). Ainsi, la perte de pVHL seule induit un stress de réplication et une accumulation de dommages à l'ADN, réponses limitant la prolifération et la transformation cellulaires, et la perte concomitante de *PBRM1* bloque ce stress réplicatif dépendant de l'expression de VHL et confère un avantage en matière de survie et de prolifération, favorisant ainsi la cancérogenèse rénale (Espana-Agusti et coll., 2017).

Outre la régulation des gènes codant les protéines, des micro-ARN sont aussi impliqués dans la pathogenèse du carcinome à cellules claires. La caractérisation de leurs fonctions « suppressives » ou « oncogéniques » dans le cancer du rein est très active depuis quelques années (Li et coll., 2016 ; Khella et coll., 2017 ; Petrozza et coll., 2017 ; Xiao et coll., 2017) et certains sont des biomarqueurs prometteurs pour discriminer les cellules rénales tumorales de tissu rénal sain (Silva-Santos et coll., 2013).

Données épidémiologiques

Les premières études menées dès les années 1980 sur les profils de mortalité et d'incidence chez les agriculteurs tendaient à mettre en évidence une sous-mortalité et une sous-incidence de cancers de la vessie. À noter qu'elles n'étudiaient généralement pas spécifiquement le cancer du rein, en raison de sa faible incidence. Ainsi deux méta-analyses menées l'une en 1992 à partir de 21 études (Blair et coll., 1992) et la seconde en 1998 sur 29 études (Acquavella et coll., 1998) montraient toutes deux des déficits significatifs de risque de cancer de la vessie chez les agriculteurs (pour la première de

15 % et pour la seconde de 21 %). Pour le cancer du rein, les résultats divergeaient, certaines études trouvant des élévations de risque et d'autres des diminutions. Ces études, la plupart de nature rétrospective, ne prenaient le plus souvent pas en compte le tabagisme et n'étaient pas en mesure d'affiner les analyses par type d'exposition aux pesticides (tâches réalisées, nature des pesticides). Aussi, compte tenu de la force du lien entre tabagisme et cancer de la vessie, l'association négative observée entre la profession d'agriculteur et le cancer de la vessie pouvait s'expliquer, au moins pour partie, par le moindre tabagisme observé de manière récurrente en population agricole, en particulier chez les chefs d'exploitation. Cependant, comme pour le cancer du poumon, ces résultats ne permettaient pas d'exclure l'existence de facteurs de risque de cancer des voies urinaires en agriculture, et notamment un éventuel rôle des pesticides. Les études épidémiologiques, cohortes et cas-témoins, en majorité publiées à partir des années 2000, sont décrites dans cette section (tableau 14.I, voir en fin de ce chapitre).

Méta-analyses

Cancer de la vessie et exposition aux pesticides

Deux articles de synthèse ont été récemment publiés : le premier en 2016 est une méta-analyse estimant les effets des pesticides sur le risque de cancer de la vessie à partir des données épidémiologiques existantes (Liang et coll., 2016) et le second, publié en 2018 est une revue concernant les études portant sur l'interaction gène environnement dans le cancer de la vessie (Stojanovic et coll., 2018).

La méta-analyse des études épidémiologiques a retenu 9 articles (7 études cas-témoins et 2 études qualifiées de cohortes par les auteurs, mais qui sont en réalité des études écologiques) correspondant à des études menées entre 1977 et 2011. Les scores de qualité de ces études sur l'échelle de Newcastle-Ottawa (*Newcastle-Ottawa Scale* – NOS ; une méthode d'évaluation de la qualité d'études non-randomisées) variaient entre 5 et 7 sur 10. À partir de ces études, le risque combiné de cancer de la vessie en lien avec l'exposition aux pesticides était estimé à 1,65 ; IC 95 % [1,22-2,22], mais avec une hétérogénéité importante entre les études, non expliquée par les auteurs. Les analyses de sous-groupes concluaient que les études cas-témoins mettaient en évidence une élévation significative du risque plus marquée, de même que les études menées en Amérique par rapport à celles menées en Europe ou en Afrique. Les études considérées comme de moins bonne qualité observaient des risques plus élevés. À noter que les deux études classées comme des cohortes par les auteurs correspondaient plutôt à des études écologiques.

Par ailleurs, plusieurs études pertinentes n'ont pas été retenues par la procédure de sélection des articles dans cette méta-analyse, comme par exemple les publications de l'*Agricultural Health Study* (AHS) ou encore les études cas-témoins menées en Égypte. Au total cette méta-analyse ne permet pas de se faire une idée complète de la littérature aujourd'hui publiée sur la question du lien entre pesticides et cancer de la vessie.

Cancer de la vessie, pesticides et polymorphisme génétique

Une revue de 15 études sur le cancer de la vessie a rapporté une association potentielle entre des polymorphismes des gènes de phase II codant les glutathion-S-transférases (*GSTM1*, *GSTT1*), N-acétyl-transférases (*NAT2*) et sulfo-transférases (*SULT1A1*) et le risque de cancer de la vessie pour les sujets exposés aux HAP et aux AA (Stojanovic et coll., 2018). Les GST sont des enzymes assurant des réactions de conjugaison avec le glutathion limitant la réactivité des intermédiaires et permettant une élimination des xénobiotiques dans les fluides biologiques (urines...). Ce large groupe d'iso-enzymes avec 4 sous-classes (α , μ , π et θ) comporte pour chacun de ses représentants, des polymorphismes génétiques. Outre les polymorphismes, une double délétion de *GSTM1* et *GSTT1* est associée à un risque élevé de cancérogenèse induite par une exposition aux HAP. Les résultats de la méta-analyse indiquent une association positive entre le génotype Arg/Arg de *SULT1A1* et le cancer de la vessie chez des personnes exposées aux HAP et AA. À l'inverse, chez les personnes avec un génotype *NAT2* correspondant aux « acétyleurs rapides », l'effet détoxifiant correspond à un effet protecteur en cas d'exposition aux HAP et AA.

Cancer du rein et exposition aux pesticides

Une méta-analyse publiée en 2016 a estimé l'association entre l'exposition aux pesticides et le risque de cancer du rein, à partir des données épidémiologiques existantes, en utilisant les critères de qualité du NOS (Xie et coll., 2016). En date de mars 2015, 11 études épidémiologiques (7 cohortes et 4 études cas-témoins) ont été retenues par les auteurs. La plus ancienne de ces études portait sur la période 1950-1995 (Demers et coll., 2006) et la plus récente sur la période 1999-2003 (Karami et coll., 2008). À partir de ces études, le risque combiné de cancer du rein en lien avec l'exposition aux pesticides était de 1,10 ; IC 95 % [1,01-1,19], mais comme pour le cancer de la vessie, avec une hétérogénéité importante entre les études. Les auteurs ont de ce fait restreint l'analyse aux 8 études (4 cohortes et 4 études cas-témoins) obtenant au moins 7 points sur 10 sur l'échelle NOS. Le risque relatif (RR) était alors de 1,31 ; IC 95 % [1,12-1,51], avec une hétérogénéité

moindre, et restait significatif lorsque seules les études ayant pris en compte l'âge ou au moins deux facteurs de confusion étaient analysées. Les analyses de sous-groupes montraient que seules les études cas-témoins mettaient en évidence une élévation significative du risque, et que celle-ci provenait principalement des études nord-américaines. Les auteurs signalent également que les études incluses dans leur analyse ne prenaient pas toujours en compte des facteurs de confusion importants comme l'âge, le tabagisme ou les antécédents familiaux.

Cancer du rein, pesticides et polymorphisme génétique

La plupart des études sur l'association des polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme des xénobiotiques et la survenue d'un cancer du rein sont celles portant sur les GST. Les gènes *GSTM1* et *GSTT1* existent sous plusieurs formes alléliques, dont certaines qui sont non fonctionnelles et présentes à des fréquences variables au sein de différentes populations. À travers une méta-analyse, Abid et coll. ont démontré que les génotypes de *GSTM1* et *GSTT1* codant les formes actives des enzymes sont inversement associés avec le sous-groupe populationnel atteint d'un carcinome à cellules rénales exposé à des pesticides, suggérant leur implication dans la protection vis-à-vis du développement de cancers rénaux (Abid et coll., 2016). Ce résultat est concordant avec d'autres études sur le cancer du poumon (Carlsten et coll., 2008), de la prostate (Gong et coll., 2012) ou du foie (Song et coll., 2012). Toutefois, cet aspect est controversé car d'autres études sur le cancer du rein montrent à l'inverse que, de manière générale ou pour certaines sous-populations, les formes actives de *GSTM1* et *GSTT1* sont associées à une augmentation du risque en cas d'exposition aux pesticides ou d'autres agents toxiques, par exemple le trichloroéthylène (Karami et coll., 2008 ; Yang et coll., 2013 ; Huang et coll., 2015). Il conviendrait probablement de considérer quels métabolites sont produits en fonction du type d'exposition pour mieux comprendre ces différences (en s'intéressant dans un premier temps aux expositions ou co-expositions connues induisant l'apparition de cancers du rein). En effet, le métabolisme de composés halogénés tel que le trichloroéthylène peut suivre deux voies : i) une oxydation catalysée par des mono-oxygénases (FMO, CYP) avec la formation de métabolites finaux comme l'acide di- ou trichloroacétique, l'acide oxaloacétique et ii) une conjugaison catalysée par les GST conduisant à la S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cystéine qui est soit détoxifiée par l'action d'une N-acétyl-transférase, soit activée par l'action d'une β -lyase qui produit un chlorothioketene, intermédiaire réactif susceptible de former des adduits à l'ADN (Dekant et coll., 1986).

Études de cohorte

Cohortes prospectives

La cohorte prospective d'applicateurs de pesticides AHS en Caroline du Nord et Iowa fournit des données sur le cancer de la vessie, dans au moins trois publications : l'une portait spécifiquement sur les cancers de la vessie survenus chez les hommes pendant 14 à 18 ans de suivi et étudiait le lien avec la cinquantaine de molécules explorées dans la cohorte (Koutros et coll., 2016) ; les autres portaient sur deux herbicides spécifiques à savoir l'atrazine (Rusiecki et coll., 2004) et l'imazéthapyr (Koutros et coll., 2009). L'analyse portant sur le cancer de la vessie en lien avec l'ensemble des pesticides étudiés dans la cohorte a permis d'inclure 321 cas (Koutros et coll., 2016). Les femmes ont été exclues de l'analyse car une seule femme applicatrice était atteinte d'un cancer de la vessie. Parmi les 50 molécules dont l'usage a été recueilli par questionnaire à l'inclusion, six étaient significativement associées au cancer de la vessie dont cinq herbicides (bentazone, bromoxynil, chlorambène, diclofop-méthyl, imazaquine) et un insecticide (DDT) alors que deux molécules étaient à la limite de la significativité : l'herbicide 2,4-D et l'insecticide heptachlore. Lorsque le nombre de jours d'exposition cumulés au cours de la vie était pris en compte, deux molécules apparaissaient associées au cancer de la vessie parmi les personnes les plus exposées : l'herbicide 2,4,5-T (RR pour le tercile le plus élevé = 2,64 ; IC 95 % [1,23-5,68]) et l'imazéthapyr (RR pour le quartile le plus élevé = 3,03 ; IC 95 % [1,46-6,29]) et deux autres montraient une tendance : le 2,4-D (RR pour le quartile le plus élevé = 1,88 ; IC 95 % [0,94-3,77]) et le glyphosate (RR pour le quartile le plus élevé = 1,93 ; IC 95 % [0,95-3,91]). Pour 5 insecticides, une association positive était mise en évidence avec l'index cumulé d'exposition intégrant la durée et l'intensité : aldicarbe, carbofuran, chlordane, toxaphène, fonofos et perméthrine. Les associations étaient de manière générale plus marquées chez les non-fumeurs. Les auteurs soulignent la plausibilité biologique des associations mises en évidence avec l'imazéthapyr et l'imazaquine, deux herbicides imidazolinones ayant une structure d'amine aromatique, une classe chimique dont le lien avec le cancer de la vessie a été démontré dans d'autres usages que les pesticides. Dans l'étude portant sur l'atrazine, un triplement de risque non significatif était mis en évidence dans le dernier quartile du nombre de jours cumulés au cours de la vie (RR = 3,06 ; IC 95 % [0,86-10,81]) (Rusiecki et coll., 2004).

Concernant le cancer du rein, l'AHS a produit des données dans plusieurs analyses portant sur des molécules spécifiques, mais n'a pas à ce jour analysé le risque de cancer du rein en lien avec la cinquantaine de molécules explorées dans cette cohorte (Kang et coll., 2008 ; Koutros et coll., 2009 ; Jones

et coll., 2015). Trois analyses, menées à des temps différents de la cohorte, portaient respectivement sur l'herbicide trifluraline (à partir de 63 cas incidents), l'imazéthapyr (86 cas incidents), et l'insecticide diazinon (94 cas incidents). Des élévations non significatives du risque de cancer du rein étaient observées pour les personnes les plus exposées (3^e tercile du nombre de jours au cours de la vie ou de l'index cumulé intégrant l'intensité). En revanche il n'était pas observé d'élévation du risque en lien avec l'atrazine (Rusiecki et coll., 2004) mais le nombre de cas incidents inclus dans les analyses ne dépassait pas 40.

Dans la cohorte française AGRICAN, le lien entre cancer de la vessie et expositions aux cultures et aux élevages a été analysé à partir de 179 cas incidents entre 2005 et 2009 (Boulanger et coll., 2017). Une association était mise en évidence chez les cultivateurs (*Hazard Ratio* ; HR = 1,89 ; IC 95 % [1,20-2,99]) par comparaison avec les agriculteurs n'ayant pas eu d'activité en lien avec des cultures. Un effet de la durée était mis en évidence. Par ailleurs, ce lien était plus fort chez les femmes cultivatrices (HR = 3,82 ; IC 95 % [1,58-9,25]) et chez les cultivateurs non-fumeurs (HR = 2,64 ; IC 95 % [1,39-5,02]). Une tendance à l'augmentation du risque était également observée chez les personnes qui cultivaient sous serres et chez les cultivateurs de pois, en particulier ceux qui déclaraient utiliser des pesticides sur cette culture, et chez les personnes travaillant dans les vignes lors de tâches impliquant une ré-entrée dans la culture. Des augmentations de risque plus modestes étaient observées chez les cultivateurs de tournesol et de colza. L'utilisation de dérivés arsenicaux a été analysée spécifiquement et il n'a pas été observé d'élévation de risque dans les cultures concernées. Dans le cadre d'AGRICAN le cancer du rein n'a pas à ce jour été analysé.

Cohortes rétrospectives

Une cohorte rétrospective, menée en Colombie-Britannique au Canada, portait spécifiquement sur des produits de traitement du bois : le pentachlorophénol (PCP) et le tétrachlorophénol en analysant l'incidence et la mortalité par cancer de 27 464 ouvriers de scierie entre 1950 et 1995 (Demers et coll., 2006). Quarante-trois décès dus au cancer de la vessie et 143 cas incidents de ce cancer étaient observés dans cette cohorte. La mortalité par cancer de la vessie était identique à celle de la population générale, bien que l'incidence de ce cancer apparaisse légèrement augmentée (de 16 %), sans qu'il soit mis en évidence de lien avec l'exposition aux chlorophénols. Pour le cancer du rein, 30 décès et 79 cas incidents étaient observés et les mesures d'association avec les chlorophénols, globalement et pour chaque molécule montraient des élévations de risque, le plus souvent non significatives.

Cependant, un doublement du risque de décès par cancer du rein apparaissait statistiquement significatif pour les personnes exposées au PCP.

En Islande, une cohorte rétrospective d'éleveurs de moutons ayant traité leurs animaux avec du lindane, mettait en évidence une diminution du risque de cancer de la vessie et de cancer du rein par rapport à la population générale (Rafnsson, 2006).

Cependant, les résultats de ces études rétrospectives doivent être interprétés avec prudence car le tabagisme, un facteur de risque avéré pour ces tumeurs, n'a pas été pris en compte.

Études cas-témoins

Cancer de la vessie

Une quinzaine d'études cas-témoins portant sur le cancer de la vessie ont analysé le lien avec l'exposition aux pesticides. Huit d'entre elles ont exploré des expositions professionnelles aux pesticides s'appuyant sur l'histoire des emplois, parfois complétée de questionnaires spécifiques. L'étude de Zahm et coll., à partir de 2 984 cas et 5 782 témoins en population générale recrutés dans 10 zones des États-Unis (5 États et 5 villes métropolitaines), analysait le lien avec les secteurs industriels (Zahm et coll., 1987). Elle ne mettait pas en évidence de lien globalement avec l'industrie chimique mais observait un doublement de risque non significatif dans l'industrie de fabrication des pesticides (OR = 2,3 ; IC 95 % [0,6-8,2]). En Italie, une étude portant sur 263 cas hospitaliers recrutés dans la région de Milan et 287 témoins hospitaliers concluait à une élévation du risque de cancer de la vessie chez les personnes exposées aux herbicides pendant plus de 10 ans (OR = 4,4 ; IC 90 % [1,3-14,6]) (La Vecchia et coll., 1990). Une autre étude italienne portant sur différents sites de cancer s'est également intéressée à l'exposition agricole, avec un recueil d'informations sur l'utilisation des pesticides, les équipements de protection, les caractéristiques des exploitations, les cultures. Elle ne retrouvait globalement pas d'élévation du risque de cancer de la vessie (Settimi et coll., 2001). Une étude au Texas portant sur 604 cas et 604 témoins, et reposant sur le recueil de l'historique professionnel (incluant les tâches, le matériel et les produits utilisés) mettait en évidence une élévation du risque pour les personnes travaillant en agriculture générale (OR = 1,51 ; IC 95 % [0,79-2,89]), particulièrement forte chez ceux qui avaient été exposés plus de 10 ans (OR = 9,58 ; IC 95 % [2,18-42,05]) (Cassidy et coll., 2009). L'association était en particulier retrouvée chez les éleveurs (OR = 1,90 ; IC 95 % [1,03-3,49]), notamment pour les personnes

qui avaient été exposées plus de 10 ans (OR = 6,18 ; IC 95 % [2,09-18,29]). Une élévation significative du risque était également montrée pour les personnes travaillant plus de 10 ans dans le secteur de l'agro-alimentaire OR = 3,36 ; IC 95 % [1,10-10,27].

Plusieurs études ont été menées en Égypte, en raison de la fréquence de la maladie (1^{er} rang des cancers chez les hommes et 31 % de tous les cancers), dans un pays qui cumule bilharziose urinaire endémique et forte prévalence du tabagisme. À partir de 130 patients (dont 96 agriculteurs) et 260 témoins proches, l'exposition aux pesticides a été trouvée fortement associée au risque de cancer de la vessie (OR = 6,2 ; IC 95 % [3,5-11,3]) (Zarzour et coll., 2008). Une deuxième étude égyptienne portant sur 953 cas et 881 témoins a observé une élévation du risque chez les personnes exposées aux pesticides (OR = 1,68 [1,23-2,29]), plus marquée chez les personnes ayant été exposées plus de 40 ans (OR = 2,18 [1,62-2,95]). Dans cette même étude, sur un sous-échantillon de 419 cas et 358 témoins, le rôle de polymorphismes génétiques en lien avec la protection vis-à-vis du stress oxydant (NQO1 et SOD2)⁵⁴ était mis en évidence, avec une élévation du risque chez les personnes exposées présentant la forme NQO1 TT/TC (OR = 1,94 ; IC 95 % [1,20-3,14]) ou SOD2 CC (OR = 1,74 ; IC 95 % [1,02-2,99]), et plus encore chez celles combinant ces variantes alléliques (OR = 2,14 ; IC 95 % [1,19-3,85]) (Amr et coll., 2015). La troisième étude égyptienne portait sur des femmes et analysait leur exposition para-professionnelle estimée à partir d'un métier en agriculture chez le conjoint ou le chef de famille. Chez les femmes mariées dont le chef de famille était agriculteur (454 cas et 824 témoins), le risque était élevé OR = 1,54 [1,09-2,18], aussi bien pour les carcinomes urothéliaux que pour les carcinomes épidermoïdes (Jackson et coll., 2017). Enfin, une étude en Turquie, ayant inclus 194 cas de cancers de la vessie et des témoins hospitaliers, a trouvé un lien avec l'utilisation professionnelle d'engrais chimique et d'insecticides (Akdaş et coll., 1990).

Trois études cas-témoins ont évalué l'exposition aux pesticides de la population générale. La première, menée dans le Massachusetts, s'intéressait plus spécifiquement aux expositions des riverains de cultures de canneberges. Elle analysait plusieurs localisations de cancer, et à partir de 79 cas de cancers de la vessie et 42 cas de cancers du rein, elle ne mettait pas en évidence d'élévation de risque pour ces localisations (Aschengrau et coll., 1996). Une étude plus récente en Belgique s'est également intéressée à la proximité de

54. NQO1 : NAD(P)H-quinone oxydoréductase 1 et SOD2 : superoxyde dismutase 2. Des polymorphismes (respectivement rs1800566 et rs4880) donnent lieu à plusieurs isoformes de ces enzymes possédant une forte activité (génotype CC) ou des formes moins actives (génotypes TT et TC).

zones agricoles, en construisant des indicateurs géographiques d'exposition intégrant la distance aux cultures, la quantité de pesticides rapportée à la surface, des paramètres de dispersion liés à la météo. Cette étude, qui portait sur 592 sujets, mettait en évidence des élévations de risque modérées et non significatives, allant de 3 % pour les herbicides et les régulateurs de croissance à 26 % pour les fongicides (Cornelis et coll., 2009). Une troisième étude a estimé l'exposition de la population générale aux pesticides arsenicaux (historiquement utilisés en Nouvelle Angleterre, dans le Maine, le New Hampshire et le Vermont sur les myrtilles, les pommes et les pommes de terre) à partir de la consommation d'eau de puits. Une exposition cumulée en milligrammes a été calculée en tenant compte de la concentration d'arsenic dans l'eau de boisson et de l'origine de l'eau de boisson. À partir de 1 079 cas et 1 287 témoins en population générale, une élévation de risque de cancer de la vessie modérée a été observée au-delà de 486 mg d'exposition cumulée au cours de la vie (OR = 1,60 ; IC 95 % [0,90-2,87]), plus marquée et significative lorsqu'une latence de 40 ans était prise en compte (OR = 2,24 ; IC 95 % [1,29-3,89]), avec une relation dose-effet (Baris et coll., 2016).

À ces études prenant en compte les expositions professionnelles ou de la population générale, s'ajoutent 4 études cas-témoins construites plus spécifiquement pour analyser le rôle de polymorphismes génétiques dans la relation entre exposition aux pesticides et cancer de la vessie. Deux d'entre elles ont été menées en Inde et incluaient pour la première 50 cas hospitaliers et 50 témoins (Sharma et coll., 2013) et pour la seconde 60 cas et 60 témoins (Verma et coll., 2018). L'exposition aux pesticides était estimée à partir du dosage sanguin d'organochlorés et de leurs dérivés (congénères d'HCH et de DDT). Dans ces deux études, les valeurs biologiques de pesticides étaient plus élevées chez les cas que chez les témoins. Ces études mettaient en évidence, pour la première une interaction significative entre une exposition au β -HCH et le génotype *GSTT1* (Sharma et coll., 2013), et pour la seconde une interaction entre les valeurs de pesticides et l'expression de l'ARNm d'une enzyme de phase I, le *CYP1A1* (Verma et coll., 2018). De la même manière, une étude serbe portant sur 143 cas de cancer de la vessie montrait une élévation de risque de cancer de la vessie en lien avec l'exposition aux pesticides recueillie par questionnaire (OR = 3,5 ; IC 95 % [0,9-12,9]), et une interaction avec *GSTT1*, à la limite de la significativité ($p = 0,06$) (Matic et coll., 2014). En Espagne, dans les îles Canaries, l'inclusion de 140 cas de tumeurs de la vessie et de 206 témoins n'a pas permis de mettre en évidence d'élévation de risque en lien avec des dérivés d'organochlorés dosés dans le sang, ni d'interaction avec les polymorphismes des *GSTM1* et *GSTT1* (Boada et coll., 2016).

Cancer du rein

Une des études cas-témoins ayant investigué le rôle des expositions agricoles sur un ensemble de localisations de cancer a porté à la fois sur le cancer de la vessie (voir ci-dessus) et sur le cancer du rein. Il s'agit de l'étude de Settimi et coll. en Italie du Nord, qui a inclus 39 cas de cancers du rein. Il n'était pas mis en évidence globalement d'élévation du risque pour ce type de cancer. Les analyses par types de culture montraient cependant un doublement non significatif du risque de cancer du rein chez les arboriculteurs OR = 2,1 ; IC 95 % [0,8-5,3] (Settimi et coll., 2001).

Trois études cas-témoins se sont par ailleurs intéressées spécifiquement au rôle des expositions professionnelles aux pesticides dans la survenue du cancer du rein. La première de ces études a été menée au Danemark et s'est appuyée sur le registre des cancers danois. Trois cent soixante-huit patients atteints de cancers rénaux et 396 témoins en population générale ont été interrogés sur leurs expositions professionnelles, notamment aux insecticides et aux herbicides. Pour les deux catégories de pesticides, des élévations de risque étaient observées, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, devenant significatives pour des durées d'exposition – aux herbicides ou aux insecticides – dépassant 20 ans (hommes : OR = 3,9 ; IC 95 % [1,0-15,0] et femmes OR = 2,3 ; IC non calculé en raison des effectifs limités) (Mellemgaard et coll., 1994).

La deuxième étude, au Canada, a inclus 1 279 cas et 5 380 témoins en population générale, qui ont complété un questionnaire sur les expositions professionnelles, incluant des nuisances spécifiques, parmi lesquelles les sels d'arsenic, les créosotes, les herbicides et les pesticides (sans distinction de catégories). Des augmentations du risque de cancer du rein étaient observées pour toutes ces substances (à l'exception des arsenicaux), mais ces liens étaient statistiquement significatifs seulement chez les hommes. Les risques les plus élevés étaient observés pour les usages de pesticides – sans précision – (OR = 1,8 ; IC 95 % [1,4-2,3]) et les herbicides (OR = 1,6 ; IC 95 % [1,3-2,0]). Le risque de cancer en lien avec l'utilisation d'herbicides était plus élevé pour les expositions de plus de 15 ans (OR = 2,0 ; IC 95 % [1,4-2,7]) (Hu et coll., 2002).

Une troisième étude, en Europe Centrale et de l'Est, a recueilli les histoires professionnelles de 1 097 cas et 1 476 témoins hospitaliers (Karami et coll., 2008). Une expertise des expositions par des hygiénistes industriels a permis de déterminer la durée, la probabilité, la fréquence et l'intensité des expositions. Globalement, une élévation du risque de cancer du rein était observée (OR = 1,6 ; IC 95 % [1,00-2,55]), plus marquée pour les expositions

considérées comme les plus fiables (fiabilité « probable ou certaine ») (OR = 1,82 ; IC 95 % [1,10-3,00]), et pour les expositions au-delà de 8 ans (OR = 2,46 ; IC 95 % [1,33-4,58]). De plus, les auteurs ont montré une élévation de risque de survenue de cancers rénaux pour les personnes exposées aux pesticides et portant des allèles fonctionnels de *GSTM1* et *GSTT1* par rapport aux personnes non exposées portant au moins un allèle *GSTM1* ou *GSTT1* inactif (OR = 6,47 ; IC 95 % [1,82-23,00]).

Études écologiques

Trois études géographiques ont étudié les corrélations entre les expositions de la population générale aux pesticides et la survenue de cancer de la vessie. Une première étude menée en France mettait en évidence un lien entre la mortalité par cancer de la vessie dans les départements français (sur la période 1986-1989) et un indicateur d'exposition basé sur les nombres d'agriculteurs et la part de la surface agricole en viticulture. Elle a mis en évidence une élévation du risque de 14 % en lien avec l'exposition aux pesticides, statistiquement significative (Viel et Challier, 1995). Au Costa Rica, un index d'exposition géographique intégrant la surface agricole traitée par culture et par région, ainsi que le nombre d'applications et les modes d'application, a également permis de mettre en évidence un excès de plusieurs cancers dont ceux de la vessie (RR = 1,71 ; IC 95 % [1,01-2,90]) (Wesseling et coll., 1999). En revanche, il n'était pas observé d'élévation de risque pour le cancer du rein.

Une troisième étude écologique a été menée aux États-Unis et montrait une corrélation positive entre la mortalité due au cancer de la vessie et la consommation d'eau de surface qui contient généralement des taux de pesticides et des dérivés arsenicaux plus élevés que les eaux souterraines (Colli et Kolettis, 2010).

Données toxicologiques

Les données épidémiologiques suggèrent que l'exposition à certains pesticides pourrait être associée à une augmentation du risque de cancer de la vessie ou du rein. Des données issues d'études toxicologiques sur des modèles expérimentaux (cellules, animaux) ont conforté ces résultats et ont permis de mieux comprendre les mécanismes potentiellement à l'origine de leurs effets sur l'être humain.

Arsenic

L'arsenic et ses dérivés sont classés groupe 1 (cancérogènes avérés pour l'être humain) par le Circ sur la base d'une association entre exposition et cancer du poumon, de la vessie et de la peau outre des résultats positifs sur des tests *in vitro* et *in vivo* (IARC, 2012a). L'exposition à l'arsenic peut être environnementale, par la consommation d'eau potable contaminée (une valeur limite de 10 µg/l est fixée par la directive européenne n° 98/83/CE), d'aliments contaminés (notamment poissons, mollusques, crustacés, riz), ou professionnelle (par inhalation lors de la fabrication d'insecticides, de raticides, d'herbicides, de fongicides...). L'arsenic trivalent et pentavalent, ainsi que les composés inorganiques sont classés dans le groupe 1, alors que les organométalliques (réactions biochimiques réalisées par les bactéries, les algues, ou obtenues par synthèse chimique industrielle) sont classés dans le groupe 2B (IARC, 2012a). Un effet génotoxique suite à la production de ROS représente le mécanisme majeur inducteur de la cancérogenèse avec cassures simple et double-brins de l'ADN.

Amines aromatiques

Le risque de cancer de la vessie est apparu élevé dans les cohortes prospectives AHS et AGRICAN en lien avec certaines expositions agricoles. En particulier des associations avec des pesticides ayant une structure proche d'amines aromatiques (imazéthapyr et imazaquine) ont été observées dans l'AHS, mais des liens ont également été mis en évidence avec d'autres herbicides. Cependant l'imazéthapyr, un herbicide de la famille des imidazolinones est peu toxique chez les animaux et jusqu'à présent aucun effet cancérogène, génotoxique ou mutagène n'a été mis en évidence sur les tests *in vivo* et *in vitro*⁵⁵. L'imazaquine, un autre herbicide de la même famille, est également peu toxique⁵⁶. L'association entre ces deux herbicides et le cancer de la vessie pourrait reposer sur des polymorphismes des enzymes du métabolisme ou de la détoxification par des enzymes anti-oxydantes.

Organochlorés

Concernant le cancer de la vessie, un rôle du DDT est discuté avec une association retrouvée dans la cohorte AHS (Koutros et coll., 2016). Par ailleurs, d'autres auteurs ont montré que le taux sanguin du DDT et de ses métabolites n'était pas associé à ce cancer (Boada et coll., 2016). Le PCP,

55. <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/395.htm#3>

56. <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/Reports/394.htm#3>

un organochloré dont la production et l'utilisation sont interdites dans la plupart des pays depuis 2015 en vertu de la Convention de Stockholm, est suspecté comme cancérigène pour le rein. Ce composé est associé à un risque accru de lymphome non hodgkinien et de sarcome des tissus mous en relation avec l'exposition ce qui a abouti avec les résultats des tests toxicologiques au classement en groupe 1 (cancérigène avéré chez l'être humain) par le Circ (IARC, 2019). Les données de cancérogenèse expérimentale *in vivo* chez les rongeurs indiquent un effet cancérigène du PCP qui est faible et qui ne concerne pas spécifiquement les cancers des voies urinaires (NTP, 1989 ; Chhabra et coll., 1999). Les données issues des tests de mutagenèse et génotoxicité concernant le PCP montrent un effet général positif, et lorsque les tests sont réalisés avec son métabolite principal, le tétrachloro-hydroquinone (TCHQ), les effets sont positifs quant à la production d'adduits à l'ADN ou de dommages oxydatifs (tableau 14.II). D'autres mécanismes potentiellement impliqués dans la cancérogenèse du PCP incluent *i*) un faible effet anti-œstrogénique sur les cellules co-exposées à l'œstradiol (effet qui devrait être exploré pour préciser son rôle dans la cancérogenèse), *ii*) une altération de la prolifération et des voies apoptotiques, *iii*) un effet pro-inflammatoire et immunosuppresseur (IARC, 2019).

Tableau 14.II : Tests de toxicité sur le pentachlorophénol et son métabolite, le tétrachlorohydroquinone

Tests	Références
Études démontrant l'absence des effets toxiques du PCP	
Tests de mutagenèse bactérienne	Czaplicka et Mielżyńska, 2007
Essai <i>in vitro</i> de mutation du locus de HPRT	Hattula et Knuutinen, 1985 ; Jansson et Jansson, 1986
Essai d'échange de chromatides sœurs	Ziensen et coll., 1987
Micronoyau chez les amphibiens	Venegas et coll., 1993
Études indiquant des effets toxiques du PCP	
Aberrations chromosomiques sur les cellules V79	Stang et Witte, 2010
Conversion génique (levure)	Fahrig, 1974 ; Fahrig et coll., 1978
Détection de la 8-oxo-dG dans le foie de rongeurs après exposition <i>per os</i>	Sai-Kato et coll., 1995 ; Umemura et coll., 1999 ; Lin et coll., 2002 ; Tasaki et coll., 2013
Études indiquant des effets toxiques du TCHQ	
Adduits dichlorobenzoquinone-1,N2-etheno-2'-deoxyguanosine	Nguyen et coll., 2005
Cassure d'ADN et accumulation de p53 avec systèmes cellulaires <i>in vitro</i> ou fibroblastes embryonnaires de souris <i>in vivo</i>	Witte et coll., 1985 ; Ehrlich, 1990 ; Wang et coll., 1997
Cassures d'ADN (technique élution alcaline) et induction de 8-oxoG sur cellules V79	Dahlhaus et coll., 1995
Cytotoxicité, cassures d'ADN et apoptose dans une lignée cellulaire de cancer de la vessie	Wang et coll., 2000

PCP : pentachlorophénol ; TCHQ : tétrachlorohydroquinone

Organophosphorés

Aucune étude épidémiologique n’a montré d’association avec les organophosphorés, sauf une dans laquelle ceux-ci font partie de l’ensemble des pesticides étudiés (Matic et coll., 2014). Une étude de 2012, conduite sur des rats, relève un effet plus important du malathion sur l’apparition d’anomalies rénales pré-cancéreuses en cas de co-exposition au 17β-œstradiol (Alfaro-Lira et coll., 2012).

Dérivés chlorophénoxy

Quelques études épidémiologiques mentionnent une association entre le cancer de la vessie et le 2,4-D ou le 2,4,5-T (Koutros et coll., 2016). Ces dérivés sont classés comme agents « peut-être cancérogènes » (groupe 2B) par le Circ (IARC, 1987 ; IARC, 2018) mais généralement classés groupe D (*Not Classifiable as to Human Carcinogenicity*) par l’Agence américaine de protection de l’environnement ou non classés par l’Agence européenne des produits chimiques. Ce sont pour la plupart des composés hautement toxiques pour l’environnement et pour certains il est avancé un effet perturbateur endocrinien.

Essais de génotoxicité ou mutagenèse in vitro

Les résultats de ces essais sont généralement négatifs avec cependant quelques résultats qui orientent vers un effet génotoxique en rapport avec l’induction d’un stress oxydant dont les résultats positifs sont présentés dans le tableau 14.III.

Tableau 14.III : Tests positifs de génotoxicité ou mutagenèse in vitro pour les chlorophénoxy

Tests	Références
Essai des comètes (cassures d’ADN simple et double-brins)	
2,4-D	González et coll., 2005 ; Maire et coll., 2007 ; ATSDR, 2017
MCPA	Bokan et coll., 2013
DM	Ünal et coll., 2011
Induction de chromatides sœurs	
2,4-D	Korte et Jalal, 1982 ; Madrigal-Bujaidar et coll., 2001 ; Holland et coll., 2002 ; González et coll., 2005
DM	Ünal et coll., 2011

Aberrations chromosomiques

2,4-D	Mustonen et coll., 1986
2,4,5-T	Galloway et coll., 1987
DM	Ünal et coll., 2011

Autres essais

Augmentation de l'index réplcatif de lymphocytes issus de travailleurs exposés au 2,4-D ou <i>in vitro</i> suite à une exposition à faible dose	Figgs et coll., 2000 ; Holland et coll., 2002
Immunotoxicité du 3,4-DCPA chez la souris avec effet sur la réponse humorale	Barnett et Gandy, 1989 ; Cuff et coll., 1996 ; Xie et coll., 1997
Impact sur la régulation du récepteur Ah testé <i>in vitro</i> avec une exposition au 3,4-DCPA	Takeuchi et coll., 2008

2,4-D : Acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (n° CAS 94-75-7) ; 2,4,5-T : Acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique (n° CAS 93-76-5) ; 3,4-DCPA : N-(3,4-dichlorophényl) propanamide (propanil ; n° CAS 709-98-8) ; DM : Acide (méthyl)-2-[4-(2,4-dichloro-phénoxy) phénoxy] propionique (diclofop-méthyl ; n° CAS 51338-27-3) ; MCPA : Acide 4-chloro-2-méthylphénoxyacétique (n° CAS 94-76-4).

Essais de cancérogenèse expérimentale *in vivo*

Ces essais aboutissent pour certains dérivés à des résultats positifs mais ambigus en raison d'une contamination par des impuretés dioxines/furanes classés comme cancérogènes. C'est en particulier le cas du 2,4-D et 2,4,5-T. Les résultats de cancérogenèse expérimentale *in vivo* chez les rongeurs sont résumés dans le tableau 14.IV.

Tableau 14.IV : Tests de cancérogenèse expérimentale chez les rongeurs pour les chlorophénoxy

Études	Références
Résultats montrant l'absence d'effets cancérogènes	
2,4-D	Charles et coll., 1996 ; ATSDR, 2017
2,4-DB	Charles et Leeming, 1998
Dalapon	USEPA, 1992
2,4-DP	USEPA, 2007a
MCPA	Bellet et coll., 1999 ; Bellet et coll., 2001
MCP	USEPA, 2003 ; USEPA, 2007b
2,4,5-T	IARC, 1977 ; Kociba et coll., 1979
Résultats ambigus, avec induction d'autres cancers mais pas le cancer du rein	
2,4,5-TP	USEPA, 1988
3,4-DCPA	USEPA, 1987

2,4-DB : Acide 4-(2,4-dichlorophénoxy) butyrique (n° CAS 94-82-6) ; Dalapon : Acide 2,2-dichloropropionique (n° CAS 75-99-0) ; 2,4-DP : Acide 2-(2,4-dichlorophénoxy) propanoïque (Dichlorprop ; n° CAS 120-36-5) ; MCP : Acide 2-(4-chloro-2-méthylphénoxy) propionique (mécoprop ; n° CAS 93-65-2) ; 2,4,5-TP : Acide 2-(2,4,5-trichloro-phénoxy) propionique (féno-prop ; n° CAS 93-72-1). Les abréviations des autres composées sont indiquées dans le tableau 14.III.

En résumé, les résultats des tests de génotoxicité et de mutagenèse *in vitro* pour les dérivés chlorophénoxy sont généralement négatifs, sauf pour quelques essais (positifs pour le 2,4-D, MCPA, DM, et 2,4,5-T). En ce qui concerne les tests de cancérogénèse *in vivo*, malgré quelques incertitudes dues souvent à des essais mal conduits (une seule dose, nombre d'animaux insuffisant pour obtenir une conclusion statistiquement significative, contamination), les dérivés chlorophénoxy ne présentent pas d'effet cancérogène chez les rongeurs sur la base des données fournies par les industriels.

Conclusion

Bien que les agriculteurs soient globalement moins à risque de cancers des voies urinaires que la population générale, principalement en raison d'un moindre tabagisme, des associations avec des expositions aux pesticides ont été mises en évidence.

Dans les cohortes prospectives AHS et AGRICAN, une élévation du risque de cancer de la vessie a été observée (RR ou HR entre 1,89 et 3,82) en lien avec certaines expositions agricoles à des pesticides. En particulier des associations avec des pesticides ayant une structure d'amine aromatique (imazéthapyr et imazaquine) ont été montrées dans l'AHS, mais des liens ont également été mis en évidence avec d'autres herbicides et le DDT. Cependant, jusqu'à présent aucun effet cancérogène, génotoxique ou mutagène n'a été mis en évidence pour l'imazéthapyr par des tests *in vivo* ou *in vitro*, et l'imazaquine n'est pas cancérogène chez le rat. L'association entre ces deux herbicides et le cancer de la vessie chez l'être humain pourrait reposer sur des polymorphismes des enzymes du métabolisme ou de la détoxification par des enzymes anti-oxydantes. Les données fournies par l'AHS sur le cancer de la vessie (Rusiecki et coll., 2004 ; Koutros et coll., 2016) suggèrent que le mode de calcul de l'exposition (nombre de jours d'exposition cumulés ou intensité de l'exposition) ainsi que certains facteurs individuels (tabagisme, polymorphismes génétiques) influencent les associations avec des molécules spécifiques.

À cette étape, aucune molécule spécifique n'a été étudiée dans la cohorte AGRICAN, mais des élévations de risque ont été observées chez les cultivateurs, plus marquées chez les femmes, et avec une relation durée-effet. Sept études cas-témoins sur les 8 menées étaient en cohérence avec les résultats de ces cohortes, et montraient des élévations de risque avec des expositions professionnelles aux pesticides dans l'industrie (Zahm et coll., 1987) ou en agriculture (Akdaş et coll., 1990 ; La Vecchia et coll., 1990 ; Cassidy et coll.,

2009 ; Amr et coll., 2015) ou l'exposition domestique (Jackson et coll., 2017). Par ailleurs, deux études cas-témoins et deux études écologiques suggèrent une augmentation du risque en population générale en lien avec la consommation d'une eau de boisson potentiellement contaminée par des dérivés arsenicaux agricoles (Baris et coll., 2016), ou avec la proximité résidentielle par rapport à des zones agricoles (Viel et Challier, 1995 ; Wesseling et coll., 1999 ; Cornelis et coll., 2009). Quelques études se sont intéressées au rôle de polymorphismes génétiques dans l'association entre pesticides et cancer de la vessie. Elles ont en particulier porté sur des gènes codant des enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques comme les glutathion S-transférases, les N-acétyl-transférases ou les cytochromes P450, et suggéré l'existence de certaines susceptibilités individuelles pouvant jouer un rôle dans la survenue de ce cancer en lien avec les expositions aux pesticides.

Les données épidémiologiques sur le cancer du rein sont moins nombreuses. Dans la cohorte AHS, quelques analyses pour des molécules spécifiques suggèrent des élévations modérées de risque parmi les plus exposés, mais la puissance statistique ne permet généralement pas de conclure. Une cohorte rétrospective portant sur les travailleurs des scieries a mis en évidence des élévations de risque de cancer du rein en lien avec l'exposition au PCP. Les études toxicologiques ne rapportent pas de risque d'induction de cancer du rein ou de la vessie mais ce composé est cependant classé 1 par le Circ depuis 2016 (tumeurs hématopoïétiques). Trois études cas-témoins de grande taille (deux d'entre elles portant sur plus de 1 000 cas) ont mis en évidence des élévations significatives de risque pour diverses catégories de produits : créosotes, herbicides, pesticides, avec parfois des relations durée-effet.

Tableau 14.1 : Études sur le lien entre exposition aux pesticides et les cancers de la vessie et du rein

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Koutros et coll., 2016 États-Unis (Caroline du Nord et Iowa)	Cohorte prospective <i>Agricultural Health Study</i>	Applicateurs de pesticides n = 54 344 recrutés en 1993-97 (femmes exclues car un seul cas)	Cancers de la vessie incidents entre 1993 et 2010/2011 n = 321 cas (dont 307 carcinomes urothéliaux parmi lesquels 272 étaient localisés)	Variable selon les molécules	Questionnaire sur l'exposition professionnelle à 50 pesticides, dont les amines aromatiques imazaquine et imazéthapyr (44 avec assez d'information pour évaluer l'exposition cumulée) Durée et fréquence (nombre de jours par an) : nombre de jours dans la vie Index cumulé prenant en compte l'intensité et la durée d'exposition Prise en compte d'une latence de 15 ans	Exposition aux émissions diesel, soudage, peinture, métaux Âge, sexe, ethnie, tabagisme Autres pesticides	Association positive avec Bentazone 1,55 [1,10-2,19]* Bromoxynil 1,51 [1,04-2,20]* Chlorambène 1,56 [1,10-2,22]* Diclofop-méthyl 1,85 [1,01-3,42]* Imazaquine 1,54 [1,05-2,26]* 2,4-D 1,46 [0,98-2,18] Séthoxydime 0,65 [0,43-1,00] DDT 1,40 [1,10-1,80]* Heptachlore 1,30 [0,98-1,74] Relation dose-effet/ nombre de jours avec 2,4,5-T (T3) 2,64 [1,23-5,68]* 2,4-D (Q4) 1,88 [0,94-3,77] Glyphosate (Q4) 1,93 [0,95-3,91] Imazéthapyr (Q4) 3,03 [1,46-6,29]* Relation dose-effet/index cumulé avec Aldicarbe (M2) 4,04 [1,20-13,57]* Carbofuran (T2) 1,99 [1,06-3,75]* Chlordane (T3) 2,83 [1,16-6,90]* Toxaphène (M2) 3,75 [1,57-8,97]* Fonofos (T3) 2,01 [1,01-4,00]* Perméthrine (M2) 2,28 [1,08-4,82]* Interaction avec le tabagisme pour le carbofuran et le chlorpyrifos Relations plus marquées chez les non-fumeurs

Tableau 14.I : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Rusiecki et coll., 2004 États-Unis (Caroline du Nord et Iowa)	Cohorte prospective <i>Agricultural Health Study</i>	Applicateurs de pesticides n = 53 943 recrutés en 1993-97, et données renseignées	Cancers incidents entre 1993/1997 et 2004 (tous sites) n = 47 cancers de la vessie et n = 40 cancers du rein	68 % d'utilisateurs d'atrazine	Exposition à l'atrazine Index cumulé prenant en compte la durée d'exposition et l'intensité (à partir des tâches, des EPI, des réparations du matériel)	Âge, sexe, niveau d'études, alcool, ATCD familiaux de cancer, État de résidence, tabagisme	Index cumulé (durée en jours x intensité) Vessie 4 ^e quartile RR = 3,06 [0,86-10,81] Rein Tendance non significative à une diminution du risque
Koutros et coll., 2009 États-Unis (Caroline du Nord et Iowa)	Cohorte prospective <i>Agricultural Health Study</i>	Applicateurs de pesticides n = 49 398 recrutés en 1993-97, et données renseignées	Cancers incidents entre 1993/1997 et 2004 (tous sites) n = 122 cancers de la vessie et n = 86 cancers du rein	42 % des applicateurs rapportaient une exposition à l'imazéthapyr En moyenne 8,8 jours par an et 4,2 années	Exposition à l'imazéthapyr (données manquantes n = 6 544) Index cumulé prenant en compte la durée d'exposition et l'intensité (à partir des tâches, des EPI, des réparations du matériel)	Âge, sexe, État de résidence, année d'inclusion, niveau d'études, ATCD personnels et familiaux de cancer, alcool, tabagisme, IMC... Autres pesticides	Index cumulé (durée en jours x intensité) Vessie 3 ^e tercile (moitié basse) RR = 1,29 [0,58-2,86] 3 ^e tercile (moitié haute) RR = 2,37 [1,20-4,68] Rein 3 ^e tercile RR = 0,91 [0,46-1,79]
Beane-Freeman, 2011 États-Unis (Caroline du Nord et Iowa)	Cohorte prospective <i>Agricultural Health Study</i>	Applicateurs de pesticides n = 53 662 recrutés en 1993-97, et données renseignées	Cancers incidents entre inclusion et 2007 Chez les exposés : n = 141 cancers de la vessie et n = 99 cancers du rein	Utilisation d'atrazine par 70 % des applicateurs privés (et 50 % des applicateurs commerciaux)	Information sur l'atrazine recueillie par questionnaire (parmi une liste de 50 pesticides) Durée et fréquence (nombre de jours par an) : nombre de jours dans la vie Index cumulé prenant en compte l'intensité et la durée d'exposition	Âge, sexe, niveau d'études, alcool, ATCD familiaux de cancer, tabagisme (paquets années), État de résidence Ajustement plus précis sur le tabac que la publication de Rusiecki et coll., 2004	Globalement pas de lien entre l'exposition à l'atrazine et la survenue de cancer Cancer de la vessie : pas d'élévation de risque avec l'index cumulé prenant en compte l'intensité, ni avec le nombre de jours d'exposition Cancer du rein : légère augmentation non significative dans le 4 ^e quartile avec le nombre de jours d'exposition RR = 1,21 [0,69-2,13]

Tableau 14.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Jones et coll., 2015 États-Unis (Caroline du Nord et Iowa)	Cohorte prospective <i>Agricultural Health Study</i>	Cohorte prospective, inclusion 1993-97 n = 57 311 dont 22 830 hommes avec données disponibles Suivi jusqu'en 2010 (Caroline du Nord) et 2011 (Iowa)	Incidence de cancers par croisement avec les registres de cancer + bases sur les décès n = 164 cancers de la vessie et n = 94 cancers du rein	22 % d'utilisateurs de la molécule dans la cohorte, en moyenne 14 jours par an chez les applicateurs commerciaux et 6 jours par an chez les applicateurs privés	Diazinon : nombre d'années et nombre de jours par an Nombre de jours au cours de la vie ; Score prenant en compte l'intensité (à partir des tâches, des EPI, des réparations du matériel)	Âge, niveau d'études, État, ATCD familiaux de cancer, tabac, alcool Ajustement sur d'autres pesticides corrélés au diazinon	Cancer de la vessie : pas d'association mise en évidence Cancer du rein : RR = 1,37 [0,64-2,92] 3 ^e tercile du score d'intensité RR = 1,77 [0,90-3,51] 3 ^e tercile du nombre de jours
Kang et coll., 2008 États-Unis (Caroline du Nord et Iowa)	Cohorte prospective <i>Agricultural Health Study</i>	Inclusion 1993-97 et suivi jusqu'en 2002 n = 57 311 dont 22 830 hommes avec données disponibles	Incidence de cancers par croisement avec les registres de cancer + bases sur les décès n = 63 cancers du rein et n = 86 cas cancers de la vessie	51 % d'utilisateurs de la trifluraline dans la cohorte	Trifluraline : nombre d'années et nombre de jours par an Nombre de jours au cours de la vie ; score prenant en compte l'intensité (à partir des tâches, des EPI, des réparations du matériel)	Âge, niveau d'études, État, ATCD familiaux de cancer, tabac, alcool Ajustement sur dicamba, métolachlore, imazéthapyr, métribuzine, cyanazine	Cancer de la vessie : RR = 2,09 [0,65-6,69] dans le 3 ^e tercile du score d'intensité RR = 1,52 [0,54-4,30] dans le 3 ^e tercile du nombre de jours Cancer du rein : RR = 1,51 [0,59-3,89] dans le 3 ^e tercile du score d'intensité RR = 1,52 [0,54-4,30] dans le 3 ^e tercile du nombre de jours

Tableau 14.I : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Boulanger et coll., 2017 France	Cohorte Prospective AGRICAN	Affiliés MSA inclus en 2005-07 dans 11 départements Suivi jusqu'en décembre 2009 n = 148 051 Exposés à une culture/élevage ou à une tâche <i>versus</i> non exposés + période d'utilisation des arsenicaux	Cancers de la vessie n = 179 Tumeurs urothéliales (85,5 %) Croisement avec les fichiers de décès et les registres de cancer	Exposition aux animaux de ferme : de 10 % (chèvres) à 58 % (bovins) Exposition aux cultures : blé 36 %, vigne/ maïs / pommes de terre : 20-30 % 33 % utilisent des pesticides sur culture, 25 % sur animaux	Auto-questionnaire postal Historique de 13 cultures et 5 élevages et de certaines tâches (dont les traitements par pesticides) Analyse en Oui/Non, durée, et surfaces/nombre d'animaux Prise en compte de la période pour les vignes, les pommes de terre et l'arboriculture en lien avec les usages d'arsenicaux	Tabagisme (y compris le nombre de paquets- années ; la durée), sexe	Cultivateurs : Tous HR = 1,89 [1,20-2,99] (tendance significative avec la durée) Femmes HR = 3,82 [1,58-9,25]* Non-fumeurs HR = 2,64 [1,39-5,02]* Sous serre HR = 1,95 [0,95-4,01] Culture de pois HR = 1,50 [0,84-2,67] Usage de pesticides sur les pois HR = 1,69 [0,74-3,87] Augmentations plus modestes avec tournesol et colza Pas de lien clair dans les cultures utilisatrices d'arsenicaux mais élévation du risque pour les personnes lors de la réentrée en vignes
Demers et coll., 2006 Canada (Colombie- Britannique)	Cohorte rétrospective	Ouvriers de 14 scieries, hommes, n = 27 464 Inclusion : 1950 – Suivi jusqu'en 1995 par croisement avec bases de données nationales Référence externe : population générale de la province	Mortalité et incidence pour un ensemble de cancers dont cancer de la vessie (43 décès et 143 cas incidents) et cancer du rein (30 décès et 79 cas incidents)		Histoire professionnelle complète de chaque participant Historique d'utilisation des chlorophénols dans chaque scierie Historique des process Calcul d'un nombre cumulé d'heures d'exposition cutanée aux chlorophénols Exposition au TCP et PCP Comparaisons internes par rapport aux moins exposés Latence de 10 à 20 ans	Âge Sexe Statut de travailleur agricole Valeur de l'activité cholinestérase sérique Pas d'ajustement sur le tabac mais pas de différence du tabagisme observée dans un sous-échantillon	Cancer de la vessie : pas de lien Cancer du rein : Chlorophénols SMR = 1,31 [0,98-1,73] SIR = 1,10 [0,88-1,38] <i>Analyses internes (durée)</i> Mortalité > 5 ans RR = 1,64 [0,80-3,37] Incidence > 5 ans RR = 1,04 [0,59-1,83] Cancer du rein : PCP SMR = 2,30 [1,00-5,32] SIR = 1,66 [0,85-3,23] <i>Analyses internes (durée)</i> Mortalité > 5 ans RR = 1,75 [0,89-3,40] Incidence > 5 ans RR = 1,80 [0,87-3,73] Cancer du rein : TCP SMR = 1,87 [0,75-4,67] SIR = 1,80 [0,94-3,43] <i>Analyses internes (durée)</i> Mortalité > 5 ans RR = 1,71 [0,75-3,88]

Tableau 14.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Rafnsson, 2006 Islande	Cohorte rétrospective	Inclusion 1962-80 Éleveurs de moutons effectuant le trempage insecticide avec du lindane n = 7 882 hommes et 429 femmes Comparaison à la population générale	Incidence d'un ensemble de cancers dont cancer de la vessie (n = 95) et cancer du rein (n = 80) Croisement avec le registre islandais des cancers	Tous dans le groupe étudié	Avoir trempé des moutons dans le lindane	Non	Cancer du rein : SIR = 0,69 [0,55-0,86] chez les hommes SIR = 1,02 [0,28-2,62] chez les femmes Cancer de la vessie : SIR = 0,61 [0,49-0,75] chez les hommes SIR = 0,30 [0,00-1,70] chez les femmes
Zahm et coll., 1987 États-Unis (Atlanta, Connecticut, Detroit, Iowa, Los Angeles, New-Jersey, Nouvelle- Orléans, San Francisco, Seattle, Utah)	Cas-témoins en population générale	Cas : cancer de la vessie à partir de 1977, âgés de 21 à 84 ans (n = 2 982) Témoins : 2 par cas, tirés au sort en population générale dans les 10 zones (listes téléphone pour les < 65 ans et assurance maladie pour les 65 à 84 ans) (n = 5 782)	Sélection des 190 cas de cancer de la vessie ayant travaillé dans l'industrie chimique et 369 témoins		Entretien en face à face Histoires professionnelles et résidentielles : sélection des individus ayant travaillé dans le secteur de l'industrie chimique, laboratoire de recherche et développement, industrie du caoutchouc, industrie textile, manufacture de munitions	Caractéristiques socio-démogra- phiques, boissons, ATCD médicaux, tabagisme, sucres artificiels, coloration cheveux	Globalement pas d'association entre le travail dans l'industrie chimique et le cancer de la vessie Chez les hommes, dans l'industrie de fabrication de pesticides : OR = 2,3 [0,6-8,2]

Tableau 14.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Akdaş et coll., 1990 Turquie	Cas-témoins hospitaliers	Cas : n = 194 (168 hommes et 26 femmes) dans 2 hôpitaux turcs entre 1980-87 Témoins appariés sur l'hôpital, l'âge et le sexe ; sans ATCD de tumeur ou hématurie (urographie ou cystoscopie)	Cancer de la vessie primaire ou récidive Diagnostic histologique	Non précisée	Questionnaire : utilisation agricole d'insecticides ou d'engrais chimiques	Café, thé, alcool	Risque de cancer de la vessie augmenté chez les utilisateurs d'engrais chimiques et d'insecticides $p < 0,01$ (Pas d'autres détails)
La Vecchia et coll., 1990 Italie du Nord	Cas-témoins hospitaliers	Cas hospitaliers, région de Milan (n = 263) Témoins hospitaliers non atteints de tumeurs (traumatismes, maladies aiguës), dans les mêmes hôpitaux (n = 287)	Cancers de la vessie : tumeurs invasives	Exposition aux herbicides > 10 ans : 3 % chez les cas et 0,7 % chez les témoins	Historique professionnel et résidentiel Questions sur des secteurs professionnels ciblés (n = 19) et des nuisances (n = 14)	Caractéristiques socio-démogra- phiques, tabac, alcool, alimentation, ATCD médicaux et médicamenteux	Risque lié aux herbicides Utilisation > 10 ans : OR = 4,4 ; IC 90 % [1,3-14,6]

Tableau 14.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Settimi et coll., 2001 Italie (Asti, Pescia, Pistoia, Grosseto, Imola)	Cas-témoins hospitaliers multicentrique	Hommes 20 à 75 ans Cas : Diagnostic en 1990-92, ~15 types de cancers dont vessie et rein, dans 5 hôpitaux de district, + Turin, Pise, Sienne n = 1 279 Témoins : autres cancers sauf poumon et vessie (pour rein) ; sauf poumon et rein (pour vessie)	Cancers de la vessie (n = 170) et cancers du rein (n = 39)	31,2 % d'agriculteurs parmi les cas de cancers de la vessie 46 % d'agriculteurs parmi les cas de cancers du rein	Entretien en face à face Pour les agriculteurs, questions sur les pesticides et équipements de protection, caractéristiques des exploitations Détails sur les cultures (périodes, surfaces, maladies des cultures, tâches)	Tabac, alcool, ATCD familiaux de cancer, alimentation	Agriculteurs utilisant les pesticides : Cancer de la vessie OR = 0,9 [0,4-1,8] Cancer du rein OR = 1,0 [0,3-3,4] Élévation non significative du risque de cancer du rein en arboriculture OR = 2,1 [0,8-5,3]
Cassidy et coll., 2009 États-Unis (Texas)	Cas-témoins hospitaliers	Cas : incidents à partir de 1999 (ni chimiothérapie ni radiothérapie) (n = 604) Témoins : réseau de cliniques et praticiens (bilans annuels), appariés (fréquence) sur âge (± 5 ans), sexe, ethnie (n = 604)	Cancers de la vessie avec confirmation histologique		Historique professionnel avec les tâches, le matériel, les produits chimiques utilisés	Caractéristiques socio-démogra- phiques, habitudes de vie dont le tabagisme, ATCD familiaux de cancer	Métiers en agriculture générale OR = 1,51 [0,79-2,89] OR = 9,58 [2,18-42,05] > 10 ans Élevage OR = 1,90 [1,03-3,49] OR = 6,18 [2,09-18,29] > 10 ans Agroalimentaire OR = 3,36 [1,10-10,27] > 10 ans

Tableau 14.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Hu et coll., 2002 Canada (8 provinces)	Cas-témoins <i>National Enhanced Cancer Surveillance System</i>	Cas incidents entre 1994-97 (n = 1 279) Témoins : bases admin., listes téléphoniques (selon provinces), appariés sur l'âge (± 5 ans), sexe et province (n = 5 380)	Cancers du rein Données de Cancer du Système National de Surveillance	Taux d'exposition (cas et témoins) aux : Sels d'arsenic : < 1 % Créosote/ asphalte : 8 % Herbicides : 9 % Pesticides : 11 %	Questionnaires professionnels incluant des nuisances spécifiques dont : sels d'arsenic, créosote, herbicides, pesticides Prise en compte des expositions d'un an et plus Durée	Données socio-économi- ques, histoire des emplois et résidentiel Taille, poids, tabac, alcool alimentation, activité physique ATCD familiaux	Hommes : Arsenicaux OR = 1,5 [0,8-2,8] Créosote OR = 1,4 [1,1-1,8]* Herbicides OR = 1,6 [1,3-2,0]* Pesticides OR = 1,8 [1,4-2,3]* Femmes : Créosote OR = 1,3 [0,7-2,3] Herbicides OR = 0,8 [0,5-1,3] Pesticides OR = 1,3 [0,9-1,8] Hommes exposés aux herbicides : 1-15 ans OR = 1,3 [0,9-1,8] > 15 ans OR = 2,0 [1,4-2,7]*
Mellemggaard et coll., 1994 Danemark	Cas-témoins en population générale	Cas incidents 1989-92 (n = 368) Témoins du registre de population général (n = 396)	Cancers du rein identifiés par le registre danois des cancers 20 à 79 ans	6 % exposés professionnelle- ment aux insecticides ou herbicides	Latence de 10 ans	Niveau d'études, emplois, expositions à des facteurs de risque professionnels, traitements médicamenteux, tabagisme ; ATCD médicaux, alimentation	Hommes : Herbicides OR = 1,7 [0,7-4,3] Insecticides OR = 2,2 [0,8-6,3] Herbicides ou Insecticides > 20 ans : OR = 3,9 [1,0-15] Femmes : Herbicides OR = 5,7 [0,6-58] Insecticides OR = 5,7 [0,6-58] Herbicides ou Insecticides > 20 ans : OR = 2,3

Tableau 14.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Karami et coll., 2008 Europe Centrale et de l'Est	Cas-témoins hospitaliers	Cas incidents 1999-2003 (n = 1 097) Témoins hospitaliers, appariement de fréquence $\pm$ 3 ans, sexe, lieu (n = 1 476)	Cancers du rein avec confirmation histologique	Exposition aux pesticides : 4 % Plus de 8 années : 2,5 %	Types de pesticides : organiques/inorganiques Durée, probabilité, fréquence et intensité de l'exposition Expertise des expositions par des hygiénistes industriels Exposition cumulée/exposition moyenne	Données socio-démogra- phiques, ATCD familiaux, tabagisme, alimentation Histoire professionnelle et questionnaire spécifique sur les pesticides Génotypes	Exposition aux pesticides : OR = 1,6 [1,00-2,55] OR = 1,82 [1,10-3,00] (sous-groupe d'expositions les plus certaines) OR = 2,46 [1,33-4,58] > 8 ans OR = 2,07 [1,11-3,88] > 1 230 h Génotypes <i>GSTM1</i> et <i>GSTT1</i> « actifs » : OR = 6,47 [1,82-23,00]
Zarzour et coll., 2008 Haute-Égypte	Cas-témoins hospitaliers multicentrique	Cas incidents en 2005, <i>South Egypt Cancer Institute</i> , (n = 130) Témoins : visiteurs sains de l'institut, appariés sur âge, sexe, lieu de résidence (n = 260)	Cancers de la vessie avec confirmation histologique et opérés		Questionnaire sur l'exposition aux pesticides (pas de détail)	Âge, sexe, métier, lieu de résidence, ATCD de bilharziose, tabagisme, cystite chronique, calculs rénaux, ATCD familiaux de cancer, exposition aux produits chimiques, irradiation pelvienne, cyclophospha- mide, consanguinité	Exposition aux pesticides : OR = 6,2 [3,5-11,3]

Tableau 14.I : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Jackson et coll., 2017 Égypte	Cas-témoins hospitaliers multicentrique	Cas : femmes de 19 à 80 ans diagnostiquées dans 3 centres de référence en Égypte en 2006-14 (n = 454) Témoins : femmes proches des cas ou patientes de cliniques (mêmes zones). Appariement de fréquence sur âge (± 5 ans), zone de résidence (n = 824)	Cancers de la vessie Confirmation histologique : tumeurs urothéliales, carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes		Exposition para-professionnelle des femmes d'agriculteurs Exposition environnementale au domicile et au travail Métier du conjoint ou du chef de famille (en grandes catégories) : agriculteur : oui/non	Statut marital, niveau d'études, métier, histoire du tabagisme actif et passif Vie reproductive ACTD de schistosomiase et d'infections urinaires	Chez les femmes dont le chef de famille était agriculteur/non agriculteur Cancer de la vessie OR = 1,26 [0,94-1,68] Tumeurs uroépithéliales OR = 1,34 [0,91-1,99] Carcinomes épidermoïdes OR = 1,28 [0,89-1,99] Chez les femmes mariées dont le chef de famille était agriculteur/non agriculteur Cancer de la vessie OR = 1,54 [1,09-2,18] Tumeurs uroépithéliales OR = 1,66 [1,03-2,69] Carcinomes épidermoïdes OR = 1,53 [0,99-2,38]
Amr et coll., 2015 Égypte	Cas-témoins hospitaliers multicentrique	Cas : recrutés dans 3 centres de traitement du cancer en 2006-11 (n = 1 525 dont 953 inclus) Témoins : tirés au sort, appariement de fréquence sur, âge (± 5 ans), sexe, lieu de résidence (n = 2 069 dont 881 inclus)	Cancers de la vessie Tumeurs primitives urothéliales ou carcinomes épidermoïdes. Diagnostic histologique.	Analyses restreintes aux cas agriculteurs 56,7 % exposés aux pesticides chez les cas et 51,3 % chez les témoins Durée d'exposition : 35,3 ans chez les cas et 29,1 ans chez les témoins	Entretien en face à face Histoires professionnelles et résidentielles Exposition aux pesticides : fréquence, durée	Rôle de polymorphismes génétiques en lien avec le stress oxydant (pour 419 cas et 358 témoins : <i>NQO1</i> : rs1800566 (C>T) et <i>SOD2</i> : rs4880 (C>T) Tabagisme (actif et passif), ATCD médicaux y compris infections, niveau d'études	Globalement OR = 1,16 [0,95-1,41] Dans échantillon analysé OR = 1,68 [1,23-2,29]* (tendance significative avec la durée et avec la fréquence) OR = 2,18 [1,62-2,95]* > 40 ans Tumeurs urothéliales : OR = 1,26 [1,01-1,58]* <i>NQO1</i> (TT/TC) : OR = 1,94 [1,20-3,14] <i>SOD2</i> (CC) : OR = 1,74 [1,02-2,99] <i>NQO1</i> (TT/TC) et <i>SOD2</i> (CC/TC) : OR = 2,14 [1,19-3,85]

Tableau 14.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Matic et coll., 2014 Serbie	Cas-témoins hospitaliers	Hôpital de Belgrade Cancer de la vessie incident entre 2007-10 (n = 143) Témoins : patients du même centre, même période, hospitalisés pour des lithiases urinaires (n = 114)	Cancers de la vessie avec confirmation histologique	Exposition aux pesticides : 10 % chez les cas et 8 % chez les témoins	Histoire professionnelle : métier et secteur, vie entière Exposition aux pesticides : organophosphorés, carbamates, aminophosphonates, chloroacétanilides, dérivés de l'acide benzoïque	Histoire du tabagisme (paquets années) Exposition aux solvants organiques Polymor- phismes des gènes codant pour les isoformes de glutathion S transférase : <i>GSTA1 GSTM1</i> , <i>GSTP1</i> , <i>GSTT1</i>	Exposition aux pesticides : OR = 3,5 [0,9-12,9] L'allèle <i>GSTM1</i> amorphe (« nul ») augmente le risque de cancer de la vessie . Interactions polymorphismes de GST et expositions professionnelles <i>GSTT1</i> « actif » et exposition aux pesticides : OR = 4,5 [0,9-22,5] Effet moins net qu'avec les solvants
Boada et coll., 2016 Espagne (Îles Canaries)	Cas-témoins hospitaliers	Zone couverte par le CHU soit 395 155 personnes Cas n = 140 inclus entre 2007-09 (prévalents et incidents) Témoins n = 168, sélectionnés dans les services de chirurgie	Cancers de la vessie avec confirmation histologique	18,6 % d'agriculteurs chez les cas et 13,6 % chez les témoins (p = 0,210)	Questionnaire sur les usages de pesticides Dosages sanguins des organochlorés et métabolites : p,p'-DDT, p,p'-DDE, p,p'-DDD Hexachlorobenzène, isomères de HCH, aldrine, dieldrine, heptachlore, cis-chlordane, trans-chlordane, endosulfan, méthoxychlore, mirex	Calendrier professionnel, consommation de café, tabagisme Sur 119 patients et 110 témoins : polymorphismes génétiques : <i>GST-M1</i> et <i>GST-T1</i>	Pas de différence de détection des organochlorés chez les cas et les témoins HCH OR = 0,929 [0,865-0,997] HCH chez <i>GST-T1</i> « nul » OR = 0,930 [0,990-1,055]

Tableau 14.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Sharma et coll., 2013 Inde	Cas-témoins hospitaliers	Cancer de la vessie dans un hôpital de Dehli entre janvier 2011 et avril 2012 (n = 50) Témoins : volontaires en bonne santé vivant dans le même environnement et avec les mêmes habitudes de vie (n = 50)	Cancers de la vessie avec diagnostic médical incluant histologie	Valeurs de pesticides en ppb dans le sang Exemples : β -HCH 3,3 chez les témoins et 9,7 chez les cas p,p'-DDT 1,04 chez les témoins et 1,70 chez les cas	Mesure sanguine d'organochlorés	Âge, sexe, tabagisme, eau de boisson, alcool, habitudes de vie, alimentation, ... ADN pour analyse génomique : <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> , <i>CYP1A1</i>	Davantage de résidus de HCH et de DDT chez les patients Interaction mise en évidence entre β -HCH et le génotype <i>GSTT1</i>
Verma et coll., 2018 Inde	Cas-témoins hospitaliers	Cas : service de chirurgie hôpital de Dehli entre 2012-14 (n = 60) Témoins appariés sur l'âge, sans cancer de la vessie (cystoscopie négative) (n = 60) Exclusion des patients diabétiques ou ATCD de maladie génétique	Cancers de la vessie avec diagnostic médical incluant histologie	β -HCH (ng/ml) Témoins : 3,3 Cas : 8,8 γ -HCH (ng/ml) Témoins : 3,6 Cas : 8,4 p,p'-DDT (ng/ml) Témoins : 1,1 Cas : 1,6	Mesure sanguine d'organochlorés HCH : différents congénères	Analyse de l'expression génique de <i>CYP1A1</i>	Valeurs de HCH et p,p'-DDT plus élevées chez les cas, en particulier pour les tumeurs de haut grade Expression de <i>CYP1A1</i> plus élevée chez les témoins, et plus basse pour les tumeurs de haut grade Interaction mise en évidence entre l'expression de <i>CYP1A1</i> et les pesticides en lien avec le nombre d'épisodes d'hématurie

Tableau 14.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Baris et coll., 2016 États-Unis (Maine, New Hampshire, Vermont)	Cas-témoins en population générale	Cas : cancers de la vessie incidents, 2001-04, 30 à 79 ans (n = 1 079) Témoins : liste des conducteurs, assurances santé Appariement de fréquence : État, le sexe et l'âge (n = 1 287)	Cancers de la vessie avec diagnostic médical incluant histologie. Tous types y compris carcinomes in situ	Médiane de la concentration en arsenic dans l'eau de boisson : 1 µg/l Médiane de l'apport cumulé en arsenic par eau de boisson : 34,5 mg	Exposition aux arsenicaux (utilisés sur myrtilles, pommes et pommes de terre) en population générale Concentration d'arsenic dans l'eau de boisson et dose cumulée en mg	Origines, tabagisme, profession, chauffage au bois, alimentation, origine et quantité eau de boisson (y compris eau du puits)	Augmentation du risque pour les personnes consommant l'eau du puits, en particulier dans la période où les dérivés arsenicaux étaient utilisés en agriculture. Risque associé à une dose cumulée (estimée) d'arsenic apportée par les boissons (<i>versus</i> ≤ 15,7 mg) de : > 483,6 mg OR = 1,60 [0,90-2,87] Avec une latence de 40 ans > 124,8 mg OR = 2,24 [1,29-3,89] relation dose-effet significative
Aschengrau et coll., 1996 États-Unis (Upper Cape Cod, Massachusetts)	Cas-témoins en population générale	Diagnostic entre 1983-86 Cancer de la vessie n = 79, Cancer rein n = 42 Témoins tirés au sort (listes téléphonique, assurance maladie, fichier décès). n = 853 pour vessie n = 778 pour rein	Cancers de la vessie et cancers du rein Registre de cancer de l'État du Massachusetts		Localisation géographique et proximité par rapport aux champs de canneberges (cartes de 1951, 1971 et 1984 : distance de 780 mètres prise en compte) Prise en compte de la latence	Exposition pesticides résidentiels (jardin, termites) Tabagisme actif et passif ATCD d'infections urinaires ou de calcul Histoire de travail dans le caoutchouc, les colorants, le cuir	Cancer de la vessie : OR = 0,5 [0,2-1,3] Cancer du rein : OR = 0,7 [0,2-2,3]

Tableau 14.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Cornelis et coll., 2009 Belgique (Limburg)	Cas-témoins en population générale	Cas de cancers de la vessie survenus à partir de 1999 (n = 592) Témoins tirés au sort/registres de population de la province (> 50 ans) Stratification sur municipalité et statut socio-économique	Cancers de la vessie Confirmation histologique		Indicateurs construits avec un système d'information géographique, en considérant la dispersion avec une météo « par défaut » Habiter près de champs Intégration de la dose de pesticides en kg/km ² basée sur des rapports publiés (catégories : fongicides, herbicides, insecticides), en fonction des cultures Sur une période de 10 ans (1984-2004)	ATCD médicaux, tabagisme vie entière, ATCD familiaux de cancer de la vessie, histoire résidentielle, calendrier professionnel, fréquentiel alimentaire	Élévations de risque modérées et non significatives en lien avec les indicateurs géographiques (dernier tercile <i>versus</i> premier) Fongicides OR = 1,26 [0,77-2,05] Herbicides OR = 1,03 [0,63-1,68] Insecticides OR = 1,18 [0,71-1,95] Régulateurs de croissance OR = 1,03 [0,62-1,70] Autres pesticides OR = 1,23 [0,75-2,01]
Viel et coll., 1995 France	Étude écologique	Mortalité par cancer de la vessie entre 1984-86 dans 89 départements français Recensement INSEE 1975-82 pour identifier les agriculteurs de 35 à 74 ans (n = 837 413)	Cancers de la vessie, code 188 de la CIM 9		Index d'exposition aux pesticides : basé sur le nombre de personnes années agriculteurs (ETP) et la proportion de la surface agricole en viticulture, rapporté à la population agricole totale de 35 à 74 ans des départements considérés Prise en compte d'une latence entre l'exposition et la mortalité	Niveau socio-écono- mique, ventes de tabac dans la zone en 1953	Agriculteurs <i>versus</i> la population générale : SMR = 0,96 [0,85-1,08] Avec l'index d'exposition aux pesticides RR = 1, 14 [1,06-1,23]*

Tableau 14.1 : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Définition de la maladie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Facteurs d'ajustement	Résultats Commentaires
Colli et Kolletis., 2010 États-Unis	Étude écologique	Population générale Identification des cas par les registres de cancer, et des décès par les statistiques nationales	Incidence et mortalité par cancers de la vessie		Exposition aux pesticides et à l'arsenic par l'eau de boisson (eaux de surface)	Absence d'assurance santé, expositions UV, tabagisme	Corrélation significative entre la mortalité chez les hommes et chez les femmes et la consommation d'eau de surface
Wesseling et coll., 1999 Costa Rica	Étude écologique	81 unités géographiques (puis regroupement en 14 régions) Tous les cas de cancers enregistrés entre 1981-93 (> 50 000)	Cancers de la vessie Comparaison aux cas attendus au niveau national (registre des cancers national)	92 % d'utilisateurs de pesticides sur la période 1950-79 Cultures principales : café, canne à sucre, maïs, pois, riz et bananes	Recensement agricole de 1984 : surface agricole, nombre d'hectares traités par culture et par région Calcul d'un index d'exposition aux pesticides intégrant le nombre d'hectares, nombre d'applications moyen, mode d'application	Âge	Excès de différents cancers dont vessie Cancer de la vessie : SIR élevés dans 6 régions (significativement dans 2) Analyse avec l'index d'exposition aux pesticides Hommes dans les zones d'exposition élevée : Cancer de la vessie : RR = 1,71 [1,01-2,90] * (34 cas exposés) Cancer du rein : RR = 0,58 [0,27-1,24] (10 cas exposés)

ATCD : Antécédents ; CIM-O : Classification internationale des maladies pour l'oncologie ; DDD : Dichlorodiphényldichloroéthane (n° CAS : 72-54-8) ; DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane (n° CAS : 50-29-3) ; EPI : équipement de protection individuelle ; IMC : Indice de masse corporelle ; M2 : exposition médiane ; β - et γ -HCH : isomères β et γ du hexachlorocyclohexane ; MSA : Mutualité sociale agricole ; PCP : pentachlorophénol ; Q4 : 4^e quartile ; RR : risque relatif ; SIR : rapport standardisé d'incidence (*Standardized Incidence Ratio*) ; SMR : rapport standardisé de mortalité (*Standardized Mortality Ratio*) ; T3 : 3^e tercile ; TCP : tétrachlorophénol. Les intervalles de confiance donnés entre parenthèses sont les intervalles de 95 %, sauf si indiqué différemment.

RÉFÉRENCES

- Un ou plusieurs auteurs sont affiliés à une industrie des phytosanitaires.
 - Étude financée par un industriel des phytosanitaires
- Abid A, Ajaz S, Khan AR, *et al.* Analysis of the glutathione S-transferase genes polymorphisms in the risk and prognosis of renal cell carcinomas. Case-control and meta-analysis. *Urol Oncol* 2016 ; 34 : 419.e1-419.e12.
- Acquavella J, Olsen G, Cole P, *et al.* Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998 ; 8 : 64-74. •
- Akdaş A, Kirkali Z, Bilir N. Epidemiological case-control study on the etiology of bladder cancer in Turkey. *Eur Urol* 1990 ; 17 : 23-6.
- Alfaro-Lira S, Pizarro-Ortiz M, Calaf GM. Malignant transformation of rat kidney induced by environmental substances and estrogen. *Int J Environ Res Public Health* 2012 ; 9 : 1630-48.
- Amr S, Dawson R, Saleh D'aA, *et al.* Pesticides, gene polymorphisms, and bladder cancer among Egyptian agricultural workers. *Arch Environ Occup Health* 2015 ; 70 : 19-26.
- Aschengrau A, Ozonoff D, Coogan P, *et al.* Cancer risk and residential proximity to cranberry cultivation in Massachusetts. *Am J Public Health* 1996 ; 86 : 1289-96.
- ATSDR. *Toxicological profile for 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2,4-D): (Draft for Public Comment)*. Atlanta, GA, USA : Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2017 : 308 p.
- Baris D, Waddell R, Beane Freeman LE, *et al.* Elevated bladder cancer in Northern New England: the role of drinking water and arsenic. *J Natl Cancer Inst* 2016 ; 108 : 1-5.
- Barnett JB, Gandy J. Effect of acute propanil exposure on the immune response of C57Bl/6 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1989 ; 12 : 757-64.
- Bellet EM, van Ravenzwaay B, Hellwig J, *et al.* Reproductive toxicity of MCPA (4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid) in the rat. *Int J Toxicol* 2001 ; 20 : 29-38. ••
- Bellet EM, van Ravenzwaay B, Pigott G, *et al.* Chronic dietary toxicity and oncogenicity evaluation of MCPA (4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid) in rodents. *Regul Toxicol Pharmacol* 1999 ; 30 : 223-32. ••
- Blair A, Zahm SH, Pearce NE, *et al.* Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992 ; 18 : 209-15.
- Boada LD, Henriquez-Hernandez LA, Zumbado M, *et al.* Organochlorine pesticides exposure and bladder cancer: evaluation from a gene-environment perspective in a hospital-based case-control study in the Canary Islands (Spain). *J Agromedicine* 2016 ; 21 : 34-42.

Bokan K, Syberg K, Jensen K, *et al.* Genotoxic potential of two herbicides and their active ingredients assessed with comet assay on a fish cell line, epithelioma papillosum cyprini (EPC). *J Toxicol Environ Health A* 2013 ; 76 : 1129-37.

Boulanger M, Tual S, Lemarchand C, *et al.* Agricultural exposure and risk of bladder cancer in the AGRiculture and CANcer cohort. *Int Arch Occup Environ Health* 2017 ; 90 : 169-78.

Cappellen D, Oliveira C de, Ricol D, *et al.* Frequent activating mutations of FGFR3 in human bladder and cervix carcinomas. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 18-20.

Carlsten C, Sagoo GS, Frodsham AJ, *et al.* Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) polymorphisms and lung cancer: a literature-based systematic HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008 ; 167 : 759-74.

Cassidy A, Wang W, Wu X, *et al.* Risk of urinary bladder cancer: a case-control analysis of industry and occupation. *BMC Cancer* 2009 ; 9 : 443.

Charles JM, Leeming NM. Chronic dietary toxicity/oncogenicity studies on 2,4-dichlorophenoxybutyric acid in rodents. *Toxicol Sci* 1998 ; 46 : 21-30.

Charles JM, Bond DM, Jeffries TK, *et al.* Chronic dietary toxicity/oncogenicity studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rodents. *Fundam Appl Toxicol* 1996 ; 33 : 166-72. •

Chhabra RS, Maronpot RM, Bucher JR, *et al.* Toxicology and carcinogenesis studies of pentachlorophenol in rats. *Toxicol Sci* 1999 ; 48 : 14-20.

Colli JL, Kolettis PN. Bladder cancer incidence and mortality rates compared to ecologic factors among states in America. *Int Urol Nephrol* 2010 ; 42 : 659-65.

Cornelis C, Schoeters G, Kellen E, *et al.* Development of a GIS-based indicator for environmental pesticide exposure and its application to a Belgian case-control study on bladder cancer. *Int J Hyg Environ Health* 2009 ; 212 : 172-85.

Costa-Pinheiro P, Montezuma D, Henrique R, *et al.* Diagnostic and prognostic epigenetic biomarkers in cancer. *Epigenomics* 2015 ; 7 : 1003-15.

Cuff CF, Zhao W, Nukui T, *et al.* 3,4-Dichloropropionanilide-induced atrophy of the thymus: mechanisms of toxicity and recovery. *Fundam Appl Toxicol* 1996 ; 33 : 83-90.

Dahlhaus M, Almstadt E, Henschke P, *et al.* Induction of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and single-strand breaks in DNA of V79 cells by tetrachloro-p-hydroquinone. *Mutat Res* 1995 ; 329 : 29-36.

Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, *et al.* *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Synthèse.* Saint-Maurice : Santé publique France, 2019 : 20 p., consulté le 20/02/20 :

https://www.e-cancer.fr/content/download/266450/3759432/file/Synthese_Estimations%20nationales%20incidence%20et%20mortalite%20par%20cancer_juillet_2019.pdf

Dekant W, Vamvakas S, Berthold K, *et al.* Bacterial β -lyase mediated cleavage and mutagenicity of cysteine conjugates derived from the nephrocarcinogenic alkenes

trichloroethylene, tetrachloroethylene and hexachlorobutadiene. *Chem Biol Interact* 1986 ; 60 : 31-45.

Demers PA, Davies HW, Friesen MC, *et al.* Cancer and occupational exposure to pentachlorophenol and tetrachlorophenol (Canada). *Cancer Causes Control* 2006 ; 17 : 749-58.

Ehrlich W. The effect of pentachlorophenol and its metabolite tetrachlorohydroquinone on cell growth and the induction of DNA damage in Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res* 1990 ; 244 : 299-302.

Espana-Agusti J, Warren A, Chew SK, *et al.* Loss of PBRM1 rescues VHL dependent replication stress to promote renal carcinogenesis. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 2026.

Fahrig R, Nilsson CA, Rappe C. Genetic activity of chlorophenols and chlorophenol impurities. In : Rao KR, ed. *Pentachlorophenol: Chemistry, Pharmacology, and Environmental Toxicology*. Boston, MA : Springer, 1978 : 325-8.

Fahrig R. *Comparative mutagenicity studies with pesticides*. Montesano R, Tomatis L. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer, 1974.

Ferlay *et al.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer, 2018, consulté le 06/08/19 : <https://gco.iarc.fr/today>

Figgs LW, Holland NT, Rothmann N, *et al.* Increased lymphocyte replicative index following 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicide exposure. *Cancer Causes Control* 2000 ; 11 : 373-80.

Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, *et al.* Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1987 ; 10 Suppl 10 : 1-175.

Gong M, Dong W, Shi Z, *et al.* Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 with prostate cancer risk: a meta-analysis of 57 studies. *PLoS One* 2012 ; 7 : e50587.

González M, Soloneski S, Reigosa MA, *et al.* Genotoxicity of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic and a commercial formulation, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid dimethylamine salt. I. Evaluation of DNA damage and cytogenetic endpoints in Chinese Hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol In Vitro* 2005 ; 19 : 289-97.

Guo CC, Czerniak B. Bladder cancer in the genomic era. *Arch Pathol Lab Med* 2019 ; 143 : 695-704.

Guo G, Gui Y, Gao S, *et al.* Frequent mutations of genes encoding ubiquitin-mediated proteolysis pathway components in clear cell renal cell carcinoma. *Nat Genet* 2011 ; 44 : 17-9.

Hattula ML, Knuutinen J. Mutagenesis of mammalian cells in culture by chlorophenols, chlorocatechols and chloroguaiacols. *Chemosphere* 1985 ; 14 : 1617-25.

Holland NT, Duramad P, Rothman N, *et al.* Micronucleus frequency and proliferation in human lymphocytes after exposure to herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in vitro and in vivo. *Mutat Res* 2002 ; 521 : 165-78.

Hoque MO, Begum S, Topaloglu O, *et al.* Quantitative detection of promoter hypermethylation of multiple genes in the tumor, urine, and serum DNA of patients with renal cancer. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 5511.

Huang W, Shi H, Hou Q, *et al.* GSTM1 and GSTT1 polymorphisms contribute to renal cell carcinoma risk: evidence from an updated meta-analysis. *Sci Rep* 2015 ; 5 : 17971.

Hu J, Mao Y, White K. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med (Lond)* 2002 ; 52 : 157-64.

IARC. *Pentachlorophenol and some Related compounds*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 117. Lyon : IARC, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2019 : 325 p.

IARC. *DDT, Lindane, and 2,4-D*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 113. Lyon : IARC, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2018 : 503 p.

IARC. *Trichloroethylene, tetrachloroethylene and some other chlorinated agents*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 106. Lyon : IARC, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2014 : 514 p.

IARC. *A review of human carcinogens: Part C. Arsenic, metals, fibres, and dusts*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100C. Lyon : IARC, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012a : 501 p.

IARC. *A review of human carcinogens: Part F. Chemical agents and related occupations*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100F. Lyon : IARC, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2012b : 628 p.

IARC. *Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs, vol. 1 to 42*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 1-42, supplément 7. Lyon : IARC, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1987 : 1440 p.

IARC. *Some fumigants, the herbicides 2,4-D and 2,4,5-T, chlorinated dibenzodioxins and miscellaneous industrial chemicals*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 15. Lyon : IARC, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1977 : 341 p.

Jackson SS, St George DM, Loffredo CA, *et al.* Nonoccupational exposure to agricultural work and risk of urinary bladder cancer among Egyptian women. *Arch Environ Occup Health* 2017 ; 72 : 166-72.

Jansson K, Jansson V. Inability of chlorophenols to induce 6-thioguanine-resistant mutants in V79 Chinese hamster cells. *Mutat Res* 1986 ; 171 : 165-8.

Johnson AB, Denko N, Barton MC. Hypoxia induces a novel signature of chromatin modifications and global repression of transcription. *Mutat Res* 2008 ; 640 : 174-9.

- Jones RR, Barone-Adesi F, Koutros S, *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* 2015 ; 72 : 496-503.
- Joosten SC, Smits KM, Aarts MJ, *et al.* Epigenetics in renal cell cancer: mechanisms and clinical applications. *Nat Rev Urol* 2018 ; 15 : 430-51.
- Juanpere N, Agell L, Lorenzo M, *et al.* Mutations in FGFR3 and PIK3CA, singly or combined with RAS and AKT1, are associated with AKT but not with MAPK pathway activation in urothelial bladder cancer. *Hum Pathol* 2012 ; 43 : 1573-82.
- Kang D, Park SK, Beane-Freeman L, *et al.* Cancer incidence among pesticide applicators exposed to trifluralin in the Agricultural Health Study. *Environ Res* 2008 ; 107 : 271-6.
- Karami S, Boffetta P, Rothman N, *et al.* Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis* 2008 ; 29 : 1567-71.
- Khella HWZ, Daniel N, Youssef L, *et al.* miR-10b is a prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Pathol* 2017 ; 70 : 854-9.
- Kociba RJ, Keyes DG, Lisowe RW, *et al.* Results of a two-year chronic toxicity and oncogenic study of rats ingesting diets containing 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid (2,4,5-T). *Food Cosmet Toxicol* 1979 ; 17 : 205-21.
- Korte C, Jalal SM. 2,4-D induced clastogenicity and elevated rates of sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes. *J Hered* 1982 ; 73 : 224-6.
- Koutros S, Silverman DT, Alavanja MC, *et al.* Occupational exposure to pesticides and bladder cancer risk. *Int J Epidemiol* 2016 ; 45 : 792-805.
- Koutros S, Lynch CF, Ma X, *et al.* Heterocyclic aromatic amine pesticide use and human cancer risk: results from the U.S. Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2009 ; 124 : 1206-12.
- La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, *et al.* Occupation and the risk of bladder cancer. *Int J Epidemiol* 1990 ; 19 : 264-8.
- Liang Z, Wang X, Xie B, *et al.* Pesticide exposure and risk of bladder cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 2016 ; 7 : 66959-69.
- Lin P-H, La DK, Upton PB, *et al.* Analysis of DNA adducts in rats exposed to pentachlorophenol. *Carcinogenesis* 2002 ; 23 : 365-9.
- Li Y, Chen D, Li Y, *et al.* Identification of miR-130b as an oncogene in renal cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2016 ; 13 : 1902-8.
- Lui ST, Shuch B. Genetic testing in kidney cancer patients: who, when, and how? *Eur Urol Focus* 2019 ; 5 : 973-6.
- Madrigal-Bujaidar E, Hernández-Ceruelos A, Chamorro G. Induction of sister chromatid exchanges by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in somatic and germ cells of mice exposed in vivo. *Food Chem Toxicol* 2001 ; 39 : 941-6.

- Maire MA, Rast C, Landkocz Y, *et al.* 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid: effects on Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation, c-Myc expression, DNA damage and apoptosis. *Mutat Res* 2007 ; 631 : 124-36.
- Matic MG, Coric VM, Savic-Radojevic AR, *et al.* Does occupational exposure to solvents and pesticides in association with glutathione S-transferase A1, M1, P1, and T1 polymorphisms increase the risk of bladder cancer ? The Belgrade case-control study. *PLoS One* 2014 ; 9 : e99448.
- Mellemgaard A, Engholm G, McLaughlin JK, *et al.* Occupational risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 1994 ; 20 : 160-5.
- Mustonen R, Kangas J, Vuojolahti P, *et al.* Effects of phenoxyacetic acids on the induction of chromosome aberrations in vitro and in vivo. *Mutagenesis* 1986 ; 1 : 241-5.
- Nguyen TNT, Bertagnolli AD, Villalta PW, *et al.* Characterization of a deoxyguanosine adduct of tetrachlorobenzoquinone: dichlorobenzoquinone-1,N2-etheno-2'-deoxyguanosine. *Chem Res Toxicol* 2005 ; 18 : 1770-6.
- Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, *et al.* Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 4726-34.
- Noone *et al.* SEER Cancer statistics review, 1975-2015: National Cancer Institute, 2018, consulté le 29/07/19 : https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/
- NTP. NTP Toxicology and carcinogenesis studies of two pentachlorophenol technical-grade mixtures (CAS n° : 87-86-5) in B6C3F1 mice (feed studies). *Nat Toxicol Program Tech Rep Ser* 1989 ; 349 : 1-265.
- Paigen K, Peterson J, Paigen B. Role of urinary beta-glucuronidase in human bladder cancer. *Cancer Res* 1984 ; 44 : 3620-3.
- Petrozza V, Pastore AL, Palleschi G, *et al.* Secreted miR-210-3p as non-invasive biomarker in clear cell renal cell carcinoma. *Oncotarget* 2017 ; 8 : 69551-8.
- Rafnsson V. Cancer incidence among farmers exposed to lindane while sheep dipping. *Scand J Work Environ Health* 2006 ; 32 : 185-9.
- Royer-Pokora B. Genetics of pediatric renal tumors. *Pediatr Nephrol* 2013 ; 28 : 13-23.
- Rusiecki JA, de Roos A, Lee WJ, *et al.* Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 1375-82.
- Sai-Kato K, Umemura T, Takagi A, *et al.* Pentachlorophenol-induced oxidative DNA damage in mouse liver and protective effect of antioxidants. *Food Chem Toxicol* 1995 ; 33 : 877-82.
- Scelo G, Larose TL. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 3574-81.
- Settimi L, Comba P, Bosia S, *et al.* Cancer risk among male farmers: a multi-site case-control study. *Int J Occup Med Environ Health* 2001 ; 14 : 339-47.

Sharma T, Jain S, Verma A, *et al.* Gene environment interaction in urinary bladder cancer with special reference to organochlorine pesticide: a case control study. *Cancer Biomark* 2013 ; 13 : 243-51.

Silva-Santos RM, Costa-Pinheiro P, Luis A, *et al.* MicroRNA profile: a promising ancillary tool for accurate renal cell tumour diagnosis. *Br J Cancer* 2013 ; 109 : 2646.

Song K, Yi J, Shen X, *et al.* Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase genes GSTM1, GSTT1 and risk of hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012 ; 7 : e48924.

Stang A, Witte I. The ability of the high-throughput comet assay to measure the sensitivity of five cell lines toward methyl methanesulfonate, hydrogen peroxide, and pentachlorophenol. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2010 ; 701 : 103-6.

Stojanovic J, Milovanovic S, Pastorino R, *et al.* Occupational exposures and genetic susceptibility to urinary tract cancers: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2018 ; 27 : 468-76.

Takeuchi S, Iida M, Yabushita H, *et al.* In vitro screening for aryl hydrocarbon receptor agonistic activity in 200 pesticides using a highly sensitive reporter cell line, DR-EcoScreen cells, and in vivo mouse liver cytochrome P450-1A induction by propanil, diuron and linuron. *Chemosphere* 2008 ; 74 : 155-65.

Tasaki M, Kuroiwa Y, Inoue T, *et al.* Oxidative DNA damage and in vivo mutagenicity caused by reactive oxygen species generated in the livers of p53-proficient or -deficient gpt delta mice treated with non-genotoxic hepatocarcinogens. *J Appl Toxicol* 2013 ; 33 : 1433-41.

Umemura T, Kai S, Hasegawa R, *et al.* Pentachlorophenol (PCP) produces liver oxidative stress and promotes but does not initiate hepatocarcinogenesis in B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 1999 ; 20 : 1115-20.

Ünal F, Yüzbaşıoğlu D, Yılmaz S, *et al.* Genotoxic effects of chlorophenoxy herbicide diclofop-methyl in mice in vivo and in human lymphocytes in vitro. *Drug Chem Toxicol* 2011 ; 34 : 390-5.

USEPA. *Reregistration eligibility decision for dichlorprop-p (2,4-DP-p)*: EPA 738-R-07-008. Washington, DC : US Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, 2007a : 101 p.

USEPA. *Revised HED Human Health Risk Assessment for Mecoprop (93-65-2)*: EPA Docket No. : EPA-HQ-OPP-2006-0943-0004. Washington, DC : US Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, 2007b : 44 p.

USEPA. *Evaluation of the carcinogenic potential of mecoprop-p*. Washington, DC : US Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, 2003 : 40 p.

USEPA. *Final drinking water criteria document for Dalapon*. Washington, DC : US Environmental Protection Agency, Office of Science and Technology, Office of Water, 1992 : 70 p.

USEPA. *Summary on (2,4,5-Trichlorophenoxy) propionic acid (2,4,5-TP) (93-72-1)*. Washington, DC : US Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS), 1988 : 10 p., consulté le 06/01/20 :

http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0323_summary.pdf

USEPA. *Guidance for the reregistration of pesticide products containing propanil as the active ingredient*. Washington, DC : US Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances, 1987 : 125 p., consulté le 06/01/20 : <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/9100AUOI.PDF?Dockey=9100AUOI.PDF>

Varela I, Tarpey P, Raine K, *et al.* Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* 2011 ; 469 : 539-42.

Verma H, Sharma T, Gupta S, *et al.* CYP1A1 expression and organochlorine pesticides level in the etiology of bladder cancer in North Indian population. *Hum Exp Toxicol* 2018 ; 37 : 817-26.

Vieira-Coimbra M, Henrique R, Jerónimo C. New insights on chromatin modifiers and histone post-translational modifications in renal cell tumours. *Eur J Clin Invest* 2015 ; 45 Suppl 1 : 16-24.

Viel JF, Challier B. Bladder cancer among French farmers: does exposure to pesticides in vineyards play a part ? *Occup Environ Med* 1995 ; 52 : 587-92.

Wang YJ, Ho YS, Jeng JH, *et al.* Different cell death mechanisms and gene expression in human cells induced by pentachlorophenol and its major metabolite, tetrachlorohydroquinone. *Chem Biol Interact* 2000 ; 128 : 173-88.

Wang YJ, Ho YS, Chu SW, *et al.* Induction of glutathione depletion, p53 protein accumulation and cellular transformation by tetrachlorohydroquinone, a toxic metabolite of pentachlorophenol. *Chem Biol Interact* 1997 ; 105 : 1-16.

Wesseling C, Antich D, Hogstedt C, *et al.* Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. *Int J Epidemiol* 1999 ; 28 : 365-74.

Witte I, Juhl U, Butte W. DNA-damaging properties and cytotoxicity in human fibroblasts of tetrachlorohydroquinone, a pentachlorophenol metabolite. *Mutat Res* 1985 ; 145 : 71-5.

Xiao W, Lou N, Ruan H, *et al.* Mir-144-3p Promotes cell proliferation, metastasis, sunitinib resistance in clear cell renal cell carcinoma by downregulating ARID1A. *Cell Physiol Biochem* 2017 ; 43 : 2420-33.

Xie B, Hu Y, Liang Z, *et al.* Association between pesticide exposure and risk of kidney cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016 ; 9 : 3893-900.

Xie YC, Schafer R, Barnett JB. The immunomodulatory effects of the herbicide propanil on murine macrophage interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha production. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997 ; 145 : 184-91.

Yang X, Long S, Deng J, *et al.* Glutathione S-transferase polymorphisms (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) and their susceptibility to renal cell carcinoma: an evidence-based meta-analysis. *PLoS One* 2013 ; 8 : e63827.

Zahm SH, Hartge P, Hoover R. The National Bladder Cancer Study: employment in the chemical industry. *J Natl Cancer Inst* 1987 ; 79 : 217-22.

Zarzour AH, Selim M, Abd-Elseyed AA, *et al.* Muscle invasive bladder cancer in Upper Egypt: the shift in risk factors and tumor characteristics. *BMC Cancer* 2008 ; 8 : 250.