

19

Facteurs de risque chez l'adulte

Les hémopathies malignes regroupent un ensemble hétérogène de pathologies cancéreuses des cellules sanguines et de leurs précurseurs. Les facteurs de risque bien établis accréditent l'idée d'une hétérogénéité étiologique sous-jacente à cette diversité. Ceci n'exclut pas que plusieurs hémopathies puissent partager des facteurs de risque, notamment environnementaux.

Des agrégations familiales ont été décrites pour les différents types d'hémopathies malignes, et en particulier dans les LLC et les lymphomes. Les agrégations regroupent souvent plusieurs types d'hémopathies lymphoïdes. Des hémopathies malignes apparaissent également dans des maladies héréditaires comme l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Bloom, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Li et Fraumeni et la neurofibromatose de type 1. Ces facteurs familiaux sont à même d'expliquer une très faible proportion des cas.

De façon très schématique, les facteurs de risque environnementaux établis à l'heure actuelle opposent les hémopathies myéloïdes et lymphoïdes. Les expositions au benzène, aux radiations ionisantes à forte dose et aux chimiothérapies anticancéreuses (alkylants et inhibiteurs des topo-II-isomérases) sont des facteurs de risque bien établis et particulièrement bien décrits dans les leucémies aiguës myéloïdes tandis que les déficits immunitaires congénitaux ou acquis (Sida, traitements immunosuppresseurs) et les infections virales (EBV, HTLV1) ou bactériennes (*Helicobacter pylori*) favorisent le risque d'hémopathie maligne lymphoïde. La production de données quantitatives sur les expositions environnementales physiques et chimiques, la caractérisation plus fine des types d'hémopathie, l'augmentation de la taille des enquêtes ont conduit à nuancer un peu ce schéma, en suggérant par exemple le rôle du benzène dans certaines hémopathies lymphoïdes.

L'augmentation marquée de l'incidence des lymphomes non hodgkiniens au cours des 30 dernières années a conduit à s'interroger sur l'existence de facteurs de risque dont la prévalence aurait également augmenté parallèlement ou antérieurement, selon l'étape concernée du processus de cancérogenèse. Malgré les changements survenus au cours du 20^e siècle en matière d'expositions professionnelles, de comportements, et d'infections, aucune hypothèse ne permet aujourd'hui d'expliquer une telle évolution de l'incidence.

Radiations ionisantes

Les radiations ionisantes ont été évoquées à propos des leucémies, des lymphomes non hodgkiniens et hodgkiniens et des myélomes multiples.

Leucémies

L'estimation du risque de leucémie associé à une exposition aux rayonnements ionisants nécessite le calcul de la dose délivrée à la moelle osseuse. Selon le type d'exposition (externe, ou interne), l'estimation des doses peut être entachée d'incertitudes plus ou moins importantes. Les coefficients de dose peuvent être recherchés dans les documents produits par l'*Environmental Protection Agency* et l'*International Commission for Radiation Protection* (Eckerman et Ryman, 1993 ; ICRP, 1999).

Exposition externe

La leucémie a été le premier cancer à être associé à l'exposition externe aux rayonnements ionisants dans la cohorte des survivants de Hiroshima et Nagasaki (Folley et coll., 1952). De nombreuses autres études ont par la suite confirmé une augmentation du risque de leucémie avec l'exposition aux rayonnements ionisants, pour l'ensemble des leucémies à l'exclusion des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) (Ron, 1998 ; Unscear, 2000) et les leucémies de type T de l'adulte (Preston et coll., 1994).

La cohorte des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki inclut plus de 86 000 individus pour lesquels la dose a été estimée. Cette étude a apporté de nombreux résultats sur le risque radio-induit de leucémie, sur la base de données de mortalité et d'incidence (Pierce et coll., 1996 ; Preston et coll., 1994). Comparativement aux cancers solides, l'augmentation du risque de leucémie apparaît beaucoup plus tôt après l'exposition (quelques années au lieu de quelques dizaines d'années), et pour une dose donnée, l'augmentation du risque est beaucoup plus forte. L'excès de risque par unité de dose est plus élevé pour une exposition durant l'enfance qu'à l'âge adulte. De plus, l'excès de risque par unité de dose diminue avec l'âge atteint (ou avec le délai depuis l'exposition) (Preston et coll., 1994 ; Preston et coll., 2004).

Ces résultats ont été confortés par de nombreuses autres études, en particulier au sein de populations ayant été exposées pour des raisons médicales (Unscear, 2000 ; IARC, 2000). Les résultats récents issus de la cohorte des riverains de la rivière Tetcha en Oural (près de 30 000 individus suivis depuis 1950) confirment l'existence d'une relation dose effet pour les leucémies hors LLC associée à une exposition étalée dans le temps (Krestinina et coll., 2005 ; Ostroumova et coll., 2006). De même, une étude conjointe internationale des travailleurs de l'industrie nucléaire de 15 pays, portant sur

plus de 400 000 individus, suggère l'existence d'un risque de mortalité par leucémie associé à l'exposition externe cumulée durant l'activité professionnelle (Cardis et coll., 1995 et 2005).

Le modèle actuellement retenu pour l'estimation du risque radio-induit de leucémie repose sur une relation linéaire-quadratique entre la dose à la moelle osseuse et le risque de leucémie, et intègre les effets modifiants du sexe, de l'âge à l'exposition et du délai depuis l'exposition (Unsclear, 2000 ; NRC, 2005).

Exposition au radon

Le seul effet actuellement reconnu de l'inhalation de radon est l'induction de cancer du poumon (IARC, 1988 et 2001 ; NRC, 1999). Néanmoins, des études dosimétriques récentes indiquent qu'une part de la dose due au radon et à ses descendants radioactifs peut être délivrée en dehors des poumons, en particulier à la moelle osseuse (Rommens et coll., 2000 ; Kendall et Smith, 2002).

Une revue des études épidémiologiques effectuées sur le sujet a été publiée en 2001 (Laurier et coll., 2001). Une association entre la concentration de radon dans l'habitat et le risque de leucémie, est régulièrement retrouvée dans les études écologiques. Une analyse conjointe des données de mortalité de 11 cohortes de mineurs n'avait pas conclu à une association entre l'exposition au radon et le risque de leucémie (Darby et coll., 1995). Une analyse récente des données de la cohorte des mineurs d'uranium tchèques indique un excès de décès par leucémie, associé à la durée d'exposition et à la dose à la moelle osseuse. Néanmoins, cette association semble plutôt être due à l'exposition externe et aux poussières d'uranium présentes dans les mines, et peu au radon (Tomasek et Malatova, 2006). Une autre étude, de type cas-cohorte, portant sur des données d'incidence chez les mineurs d'uranium tchèques, a conclu à une association entre l'exposition au radon et le risque de leucémie (y compris LLC), mais elle ne permettait pas de considérer les autres sources d'exposition présentes dans les mines (Rericha et coll., 2006). Une étude cas-témoins de grande taille portant sur les mineurs d'uranium allemands, ne montre pas d'association entre l'exposition au radon et le risque de leucémie (Mohner et coll., 2006).

En conclusion, l'existence d'un risque de leucémie associé à l'inhalation de radon n'est pas démontrée. Des recherches complémentaires sont nécessaires, en particulier en tenant compte des différentes sources d'exposition aux rayonnements ionisants.

Contaminations internes

Des excès de leucémies ont été observés chez des patients ayant reçu des injections de Thorotrast (produit de contraste utilisé en diagnostic médical) (van Kaick et coll., 1999). Néanmoins, à l'exception de ces études comprenant des

individus ayant reçu des doses très élevées, peu d'autres études ont montré un risque de leucémie associé à des expositions internes (Unscear, 2000). Une étude récente portant sur les travailleurs du nucléaire (*Rocketdyne Atomic International*) (Ritz et coll., 1999) aux États-Unis montre un risque élevé de mortalité par leucémies. Néanmoins, il ne ressort pas d'association statistique avec la dose due aux contaminations internes (principalement uranium et plutonium) (Boice et coll., 2006).

Études en zones à radioactivité élevée

À partir des années 1970, des études épidémiologiques ont été lancées dans des régions à « haut niveau de radioactivité naturelle », en particulier dans les régions du Yangjiang (Chine) et du Kerala (Inde). Ces études n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de leucémie (Wei, 1997 ; Krishnan Nair, 1999). Néanmoins, l'essentiel des études mises en place dans les régions à forte radioactivité naturelle repose sur la comparaison de taux d'incidence ou de mortalité entre les habitants de zones « exposées » et les habitants de zones témoins, et il n'est pas sûr que ces études aient la capacité de mettre en évidence une augmentation faible du risque.

Lymphomes non-hodgkiniens

Peu d'informations sont disponibles dans la littérature épidémiologique sur les risques de lymphomes non-hodgkiniens (LNH). En effet, ces pathologies sont rarement considérées spécifiquement du fait des faibles effectifs (Unscear, 2000).

Une association entre l'exposition externe et le risque de LNH a été observée chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki chez les hommes, mais pas chez les femmes (Preston et coll., 1994). Les résultats des études portant sur des expositions médicales sont discordants (Unscear, 2000 ; Hatcher et coll., 2001). De même, hormis quelques exceptions (Omar et coll., 1999), la majorité des études portant sur des expositions professionnelles ne montrent pas d'augmentation du risque de LNH avec la dose (Unscear, 2000 ; Telle-Lamberton, 2005).

La revue de la littérature effectuée par l'Unscear en 2000 (Unscear, 2000) avait conclu à l'absence d'éléments suffisants pour démontrer l'existence d'une association entre l'exposition aux rayonnements ionisants et les LNH. Les études publiées depuis ne conduisent pas à modifier ce constat.

Lymphome de Hodgkin

Les éléments disponibles dans la littérature épidémiologique n'indiquent pas d'association entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le risque de lymphome de Hodgkin (Unscear, 2000).

Myélome multiple

Une association entre l'exposition externe et le risque de LNH a été observé chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki pour les données de mortalité (Pierce et coll., 1996), mais pas pour les données d'incidence (Preston et coll., 1994). Les résultats des études portant sur des expositions médicales ne sont pas cohérents (Ron, 1998). Plusieurs études conduites chez des travailleurs du nucléaire ont montré des excès de mortalité par myélome multiple, et certaines indiquent une augmentation du risque avec la dose (Cardis et coll., 1995 ; Omar et coll., 1999 ; Baysson et coll., 2000 ; Iwasaki et coll., 2003 ; Telle-Lamberton, 2005).

La revue de la littérature effectuée par l'Unsclear en 2000 avait conclu à l'existence d'éléments limités pour supporter l'hypothèse d'un risque radioinduit de myélome multiple. Les études publiées depuis renforcent cette hypothèse, sans pour autant fournir un modèle de relation dose-effet.

Radiations non ionisantes

Les effets des champs électriques et magnétiques et des UV ont été recherchés respectivement sur les leucémies et lymphomes non hodgkiniens.

Champs électriques et magnétiques

Les champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence (CEM-EBF) sont générés à proximité de caténaies, transformateurs et appareils électriques dans lesquels passe du courant électrique alternatif 50 Hz (ou 60 Hz en Amérique du Nord). Les CEM-EBF ont été classés comme possiblement cancérogènes (2B) par le Circ en 2002, essentiellement sur la base des résultats obtenus chez les enfants. En revanche, chez les adultes, les éléments disponibles n'indiquent pas d'effets des CEM-EBF sur le risque de leucémie (IARC, 2002).

De nombreuses études ont étudié les risques associés aux expositions domestiques aux CEM-EBF. Néanmoins, celles-ci sont limitées, en particulier par l'absence de mesures individuelles des expositions, et ne produisent pas de résultats concordants (IARC, 2002). Une très large étude effectuée en Finlande n'a pas montré de risque accru de leucémie chez les individus résidant à moins de 500 m de lignes à haute tension (Verkasalo et coll., 1996). Les études effectuées sur des expositions professionnelles à partir des années 1980 n'ont pas non plus permis de dégager de tendance claire sur une association entre le risque de leucémie et l'exposition aux CEM-EBF. Une étude cas-témoin nichée au sein de 5 cohortes de grandes entreprises de production d'énergie électrique (incluant EDF en France) a montré un risque modéré : risque relatif de 1,4 (IC 95 % [0,85-2,10]) pour une exposition

supérieure à 16 $\mu\text{T}\cdot\text{année}$ *versus* inférieure à 4 $\mu\text{T}\cdot\text{année}$. L'augmentation du risque relatif pour 10 $\mu\text{T}\cdot\text{année}$ était de 1,09 (IC 95 % [0,98-1,20]), à la limite de la significativité statistique, mais la variabilité des estimations de risque entre les 5 études limitait l'interprétation des résultats de l'étude conjointe (Kheifets et coll, 1999).

UV

L'hypothèse d'un rôle des UV solaires a été proposée pour tenter d'expliquer l'augmentation d'incidence des lymphomes non hodgkiniens au cours des 30 dernières années (Cartwright et coll., 1994). L'habitude de s'exposer aux UV a en effet progressé sur la même période, alors que la protection par la couche d'ozone diminuait. L'existence d'un gradient d'incidence Nord-Sud en Grande-Bretagne (Bentham et coll., 1996) et l'augmentation du risque de cancers cutanés chez les sujets atteints de lymphomes non hodgkiniens dans les pays scandinaves ont également été avancés en faveur de cette hypothèse (Adami et coll., 1995). Les résultats les plus récents des études écologiques et des études cas-témoins évoquent au contraire une association négative entre lymphome et exposition solaire (Hu et coll., 2004 ; Hughes et coll., 2004 ; Smedby et coll., 2005).

Benzène et solvants organiques

Le benzène a été très largement utilisé comme élément de base de nombreuses synthèses chimiques, comme diluant des encres, des peintures et des colles ou encore comme dégraissant. Les secteurs de l'industrie de la chaussure, de l'industrie chimique, de l'industrie du caoutchouc et de l'imprimerie ont donné lieu à de très fortes expositions. L'essence utilisée comme carburant contient 1 à 5 % de benzène et est aujourd'hui à l'origine d'expositions nettement plus faibles mais très fréquentes en population générale. La responsabilité du benzène dans les leucémies a été clairement établie sur des arguments expérimentaux et épidémiologiques (Austin, 1988). En France, les leucémies et les syndromes myéloprolifératifs survenant dans le cadre d'une exposition professionnelle au benzène peuvent être pris en charge comme maladie professionnelle (tableaux 4 du régime général et 19 du régime agricole).

Les questions de recherche qui demeurent sont celles des risques aux faibles doses, et de l'implication du benzène dans les différents sous-types d'hémopathie. Les données épidémiologiques qui ont permis d'établir la cancérogénicité du benzène pour l'homme proviennent de milieux de travail où l'exposition était particulièrement élevée (Rinsky, 1989). Cependant, les données des cohortes d'employés chinois (Hayes et coll., 1997) et austro-aliens (Glass, 2003) ont mis en évidence un risque de leucémie associé à des

expositions au benzène beaucoup plus basses que celles qui avaient révélé le lien entre benzène et leucémie. Des polymorphismes des gènes codant pour les enzymes NQO1 et myéloperoxydase, qui favorisent l'hématotoxicité du benzène (Lan et coll., 2004), pourraient également favoriser sa cancérogénicité dans les populations plus faiblement exposées. Le benzène est clairement lié au risque de leucémie aiguë myéloïde, mais probablement aussi au risque de leucémie aiguë lymphoïde (Savitz et Andrews, 1997). L'implication du benzène dans les lymphomes et les myélomes est considérée comme improbable. Les méta-analyses semblent écarter un lien fort entre myélome multiple et exposition au benzène (Bezabeh et coll., 1996 ; Sonoda et coll., 2001). Une revue de la littérature a récemment conclu à l'absence de lien entre les expositions industrielles au benzène et les lymphomes non hodgkiniens, incriminant les coexpositions industrielles dans les liens positifs rapportés par certaines études (Lamm et coll., 2005).

Le rôle des solvants organiques autres que le benzène dans les hémopathies malignes a été largement étudié, mais la littérature reste discordante. Des études bien faites et de grande taille suggèrent une augmentation du risque de lymphome non hodgkinien associée à l'exposition aux solvants organiques (Dryver et coll., 2004 ; Fritschi et coll., 2005 ; Kato et coll., 2005 ; Miligi et coll., 2006) ou à des professions potentiellement exposées aux solvants (Mester et coll., 2006 ; Zheng et coll., 2002), sans toutefois faire ressortir le rôle d'une substance particulière. Une étude suédoise a mis en évidence une association non significative avec les solvants aromatiques (Dryver et coll., 2004), croissante avec le niveau d'exposition, et dans une étude italienne les solvants les plus associés étaient les solvants aromatiques dérivés méthylés du benzène, toluène et xylène (Miligi et coll., 2006). Une étude australienne a également montré une association entre les solvants autres que le benzène et les lymphomes non hodgkiniens, avec des *odds ratio* croissants avec le niveau de l'exposition (Fritschi et coll., 2005). Dans les 3 études, les associations étaient comparables pour les différents types de lymphome. Une méta-analyse a repris récemment les nombreuses publications sur l'exposition au trichloréthylène, solvant chloré largement utilisé comme nettoyeur et dégraissant, et n'a pas pu réunir d'éléments suffisants en faveur d'un rôle causal de l'exposition dans la survenue des lymphomes non hodgkiniens (Mandel et coll., 2006).

Agriculture et exposition aux pesticides

De nombreuses études ont été publiées sur le risque d'hémopathie lié aux activités agricoles et à l'exposition à des produits phytosanitaires. En premier lieu, l'exercice du métier d'agriculteur semble associé à la survenue de plusieurs types d'hémopathies malignes lymphoïdes. Cette hypothèse a d'abord été évoquée devant des taux de mortalité par hémopathie maligne élevés

chez les agriculteurs (Blair et coll., 1985 ; Pearce et Reif, 1990). Parallèlement, les études, surtout cas-témoins, se sont multipliées et au total, l'association entre lymphomes non hodgkiniens et agriculture a fait l'objet d'une cinquantaine d'études en 20 ans. Une méta-analyse de 1998 indiquait que l'augmentation de risque associée au métier d'agriculteur, toutes expositions, toutes périodes et toutes méthodologies confondues était significative mais extrêmement faible (1,10 [1,03-1,19]), légèrement plus marquée pour les études cas-témoins (Khuder et coll., 1998). Les mêmes auteurs ont également publié des méta-analyses montrant un lien très modéré entre l'exercice du métier d'agriculteur et le risque de myélome multiple (Khuder et Mutgi, 1997) et de lymphome de Hodgkin (Khuder et coll., 1999).

Le métier d'agriculteur recouvre un ensemble de travaux et d'expositions variés, qui est très hétérogène à la fois au sein d'une population, entre populations et entre périodes. Agréger ces activités est probablement à l'origine de biais de classement majeurs et d'une sous-estimation des associations. Une autre source de sous-estimation des risques peut être l'utilisation d'une définition trop large des types d'hémopathies malignes. Les études réalisées au cours des 20 dernières années se sont attachées à préciser les expositions aux pesticides et à affiner les classements des hémopathies. Le rôle des pesticides, et tout particulièrement des herbicides phénoxyacétiques ou phytohormones qui ont été les herbicides les plus utilisés entre les années 1950 et 1980, a d'abord été évoqué en Suède (Hardell et coll., 1981). L'association a été retrouvée dans une étude américaine portant à la fois sur le lymphome non hodgkinien et le sarcome des tissus mous, chez les forestiers mais pas chez les agriculteurs (Woods et coll., 1987), et elle n'a pas été retrouvée dans une étude de Nouvelle-Zélande (Pearce et coll., 1985). Le *National Cancer Institute* (NCI) a mis en place 3 études cas-témoins dans des états ruraux des États-Unis, qui ont également mis en évidence l'association (Hoar et coll., 1986 ; Zahm et coll., 1990). Toutefois, une réanalyse de ces données a remis en question ces premiers résultats (De Roos et coll., 2003). Dans ces études, l'exposition aux insecticides, plus particulièrement aux organophosphorés et aux carbamates, était associée au risque de lymphome non hodgkinien (Waddell et coll., 2001 ; Zheng et coll., 2001 ; De Roos et coll., 2003). De la même façon, un lien entre leucémie lymphoïde chronique et exposition aux insecticides organophosphorés, notamment par application sur les animaux d'élevage, a été observé dans une étude réalisée dans le Minnesota et dans l'Iowa (Brown et coll., 1990). À la même époque, en Suède, une association forte a été observée entre exposition au DDT et leucémie lymphoïde chronique, l'étude étant réalisée sur des cas prévalents (Flodin et coll., 1988). Une association nette entre la leucémie à tricholeucocytes et l'activité d'agriculteur a été observée en France (Clavel et coll., 1996) et en Suède (Nordström et coll., 1997). Ces entités sont actuellement rattachées aux lymphomes non hodgkiniens. Trois études cas-témoins récentes consacrées aux lymphomes au sens large de l'ICD-O-3 ont également montré une association avec le métier d'agriculteur (van Balen et

coll., 2006 ; Mester et coll., 2006 ; Orsi et coll., 2007) ou d'horticulteur et de viticulteur (Costantini et coll., 2001). Enfin, une étude cas-témoins au sein de la cohorte de l'*American Cancer Society* a mis en évidence une association entre myélome multiple et utilisation professionnelle de pesticides en milieu agricole (Boffetta et coll., 1989). L'association n'a pas été retrouvée dans une étude en Iowa (Brown et coll., 1993) et dans une autre étude américaine fondée sur des registres, il existait une association avec l'utilisation importante de pesticides, plus marquée pour les utilisations agricoles de pesticides et pas d'association en revanche pour l'exercice d'agriculteur sans manipulation de pesticides (Demers et coll., 1993). Une étude plus récente a également trouvé une augmentation très modérée et significative du risque de myélome chez les utilisateurs de pesticides (Baris et coll., 2004). Une étude suédoise a mis en évidence une association avec l'utilisation de DDT et d'herbicides phénoxyacétiques (Eriksson et coll., 1992) et une étude cas-témoins italienne a montré une association avec l'arboriculture, connue pour être à l'origine de fortes expositions aux pesticides, et l'exposition aux insecticides organochlorés (Nanni et coll., 1998).

Les études sur les lymphomes non hodgkiniens du NCI ont été réanalysées après avoir recollecté les tumeurs pour environ la moitié des cas, recherché une translocation t(14;18) dans ces tumeurs et classé les malades en fonction de leur type de lymphome et de leur statut vis-à-vis de la t(14;18). Les deux études suggèrent que le lien entre pesticides et lymphomes non hodgkiniens pourrait être restreint aux lymphomes, folliculaires ou diffus à grandes cellules, porteurs de la translocation t(14;18) (Schroeder et coll., 2001 ; Chiu et coll., 2006). Des cohortes de sujets exposés aux pesticides ont été suivies dans plusieurs pays. Un excès modéré de lymphomes a été observé dans une cohorte d'agriculteurs canadiens (Morrison et coll., 1994) avec une tendance à l'augmentation du risque en fonction de la surface traitée par les herbicides. Un excès de mortalité par lymphome a également été observé chez des employés de l'industrie céréalière susceptibles d'avoir été exposés aux insecticides (Alavanja et coll., 1987). Un excès très modéré d'hémopathies malignes a également été rapporté dans certaines catégories d'activité au sein de cohortes d'agriculteurs suédois (Wiklund et coll., 1995), norvégiens (Kristensen et coll., 1996) et finlandais (Pukkala et coll., 1997). Plusieurs études ont été réalisées sur des cohortes de sujets chargés, comme agriculteurs ou non, de l'épandage de pesticides. Une étude italienne a montré un petit excès de lymphomes (Corrao et coll., 1989), et l'étude hollandaise avait montré une augmentation franche du risque de myélome multiple parmi les sujets appliquant des herbicides (Swaen et coll., 1992), qui ne s'est pas confirmée ultérieurement (Swaen et coll., 2004). Dans l'*Agriculture Health Study* de Caroline du Nord, le risque de lymphome non hodgkinien apparaît plus élevé chez les sujets qui ont manipulé des insecticides organophosphorés (Lee et coll., 2004) et organochlorés (Purdue et coll., 2007). Dans une cohorte néozélandaise, la mortalité par myélome

multiple était accrue chez les manipulateurs d'herbicides phénoxyacétiques (Mannetje et coll., 2005).

Oxyde d'éthylène

L'oxyde d'éthylène est utilisé pour stériliser le matériel médical et dans l'industrie chimique, notamment pour la synthèse d'éthylène glycol. L'oxyde d'éthylène a été classé par le Circ parmi les cancérogènes certains (groupe 1) sur la base de données expérimentales convaincantes plus que sur les données épidémiologiques. En effet, les données chez l'homme sont peu nombreuses. Si les données de mortalité de cohortes conduites en Suède (Hagmar et coll., 1991) et aux États-Unis (Steenland et coll., 1991, Teta et coll., 1993), suggèrent une augmentation de la mortalité par tumeur hématopoïétique lymphoïde, une cohorte des États-Unis ne retrouve aucune association (Teta et coll., 1993).

Formaldéhyde

Les expositions professionnelles au formaldéhyde se rencontrent plus particulièrement chez les anatomopathologistes et les embaumeurs mais également en milieu industriel, dans la fabrication du papier et de certaines résines. Le formaldéhyde a été récemment réévalué par le Circ et classé parmi les cancérogènes certains (groupe 1), principalement à cause de son implication dans les cancers du nasopharynx (IARC, 2006). Une augmentation de la mortalité par leucémie a été observée dans des cohortes d'embaumeurs et d'anatomopathologistes (Collins et coll., 2004). En milieu industriel, les mises à jour récentes de deux études de cohorte des États-Unis suggèrent également une augmentation du risque de leucémie (Hauptmann et coll., 2003 ; Pinkerton et coll., 2004). Toutefois, leurs résultats restent discutables (Cole et coll., 2004), et une étude britannique a apporté des résultats négatifs (Coggon et coll., 2003). L'ensemble de ces éléments a conduit le Circ à considérer comme encore insuffisantes les preuves, bien que fortes, en faveur d'un rôle leucémogène du formaldéhyde (Cogliano et coll., 2005).

Butadiène 1,3

Le butadiène 1,3 est utilisé dans la fabrication des polymères dans l'industrie des caoutchoucs de synthèse et des latex. Il a été classé par le Circ dans le groupe 2A des cancérogènes probables, principalement du fait de sa

cancérogénicité établie chez l'animal (IARC, 1999). Les données chez l'homme proviennent des études de cohorte réalisées dans l'industrie de production de caoutchouc synthétique, qui ne sont pas très nombreuses et dans lesquelles les expositions sont généralement multiples et le Circ a estimé que les preuves du rôle leucémogène du butadiène chez l'homme étaient limitées. Une augmentation du risque de leucémie a été observée dans une grande cohorte nord-américaine de l'industrie du caoutchouc mais pas dans une autre cohorte exposée au monomère de butadiène 1,3 (Matanoski et coll., 1997 ; Acquavella et coll., 2001 ; Delzell et coll., 2001 ; Tsai et coll., 2001 ; Graff et coll., 2005 ; Sathiakumar et coll., 2005). Les mises à jour récentes de la cohorte nord-américaine confirment l'association observée auparavant (Sathiakumar et coll., 2005).

PCB et dioxines

Les observations impliquant les acides phénoxyacétiques dans le risque de lymphome non hodgkinien ont amené à s'interroger sur le rôle de dioxines qui contaminent ces herbicides organochlorés et qui sont immunotoxiques. Dans une étude cas-témoin au sein d'une cohorte de l'industrie phytosanitaire, des *odds ratio* élevés étaient associés aux expositions aux dioxines, plus marqués pour les expositions moyennes ou fortes, mais sans atteindre la signification statistique (Kogevinas et coll., 1995). Une revue récente des cohortes professionnelle a conclu à l'absence de risque démontré d'hémopathie maligne (Cole et coll., 2003). Ce point de vue a toutefois été fortement controversé au vu de la littérature récente (Steenland et coll., 2004), qui appuie le classement de l'exposition aux dioxines dans le groupe 1 des cancérogènes certains par le Circ en 1997 (IARC, 1997). Un excès d'hémopathies malignes, et notamment de leucémies myéloïdes, de lymphomes de Hodgkin et de lymphomes non hodgkiniens, a été observé dans les zones contaminées à la suite de l'accident de Seveso (Bertazzi et coll., 2001). Une étude écologique française a mis en évidence une augmentation d'incidence des lymphomes non hodgkiniens à proximité d'un incinérateur d'ordures ménagères générateur d'expositions aux dioxines (Viel et coll., 2000).

Une étude Suédoise a comparé les concentrations de PCB dans le tissu adipeux de 28 cas et 17 témoins et observé des *odds ratios* élevés, mais non significatifs, pour plusieurs types de PCB (Hardell et coll., 1995). De façon très intéressante, une équipe du NCI a récemment réalisé une étude cas-témoins sur 74 cas de lymphome non hodgkinien et 147 témoins appariés, au sein d'une cohorte constituée en 1974 dans laquelle du serum avait été conservé. Le dosage sérique de PCB était plus élevé chez les cas que chez leurs témoins, avec des *odds ratio* croissant avec la concentration en PCB (Rothman et coll., 1997).

Agents infectieux

Le rôle des agents infectieux a très souvent été évoqué et parfois confirmé dans l'apparition des hémopathies malignes d'origine lymphoïde mais pas de celles issues du tissu myéloïde.

Les agents infectieux responsables sont très divers mais on peut les regrouper en deux catégories selon leur mécanisme d'action : ceux qui sont responsables d'une activation lymphocytaire par le biais du récepteur à l'antigène et ceux qui contournent ce récepteur pour activer des mécanismes intrinsèques au lymphocyte. Parmi les premiers, on retrouve des bactéries comme *Helicobacter pylori* ou des virus comme le virus de l'hépatite C. Dans la seconde catégorie, il s'agit exclusivement de virus comme le HTLV-1 et l'EBV qui s'intègrent dans la cellule et qui se répliquent avec elle.

Dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, certaines entités sont la conséquence plus ou moins directe de l'infection par un agent infectieux identifié. C'est le cas du virus HTLV-1 qui a été le premier oncogène identifié et qui est responsable des cas de leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL). Le génome du virus intègre la cellule lymphoïde et provoque une expansion clonale des cellules infectées. Ce virus est présent dans la partie sud de l'archipel japonais, en Afrique intertropicale, aux Caraïbes et dans quelques zones d'Amérique centrale et du sud. Les études épidémiologiques ont montré très tôt que dans ces régions le risque de lymphome est très élevé (Clark et coll., 1985 ; Manns et coll., 1993).

Le rôle de l'infection par le virus de l'immunodéficience acquise humaine (VIH) est également indéniable dans l'apparition de lymphomes avec des SIR de 18,3 (8,39-34,8) pour le lymphome de Hodgkin, de 12,1 (2,5-35,4) pour le myélome, de 103 pour le lymphome de Burkitt et de 134 pour les lymphomes diffus à grandes cellules B (Grulich et coll., 1999 ; Mbulaiteye et coll., 2003). Ces lymphomes ont des localisations particulières : cérébrales, séreuses... comme dans les autres déficits immunitaires. Ils font actuellement partie de la définition du syndrome d'immunodéficience acquise (Raphaël et coll., 2001) et le traitement par trithérapie a fait considérablement diminuer le risque d'apparition (Navarro et Kaplan, 2006).

En 1994, le génome du virus HHV-8 a été découvert dans les cellules du sarcome de Kaposi (Chang et coll., 1994). Depuis, ce virus a été retrouvé et également reconnu responsable de la maladie de Castelman disséminée et de lymphomes des séreuses (Uphoff et coll., 1998). Il n'est pas reconnu comme facteur de risque dans les autres hémopathies lymphoïdes (De San José et coll. 2004).

Les résultats des études cas-témoins (Matsuo et coll., 2004 ; Nieters et coll., 2006) et de cohorte (Duberg et coll., 2005) sont nettement en faveur d'une augmentation du risque de lymphome chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C.

Le premier agent viral impliqué dans l'apparition d'hémopathie lymphoïde a été le virus d'Epstein Barr (EBV) qui a été retrouvé dans les cellules de quasiment tous les lymphomes de Burkitt en Afrique équatoriale et dans 20 % environ de ces mêmes lymphomes en Europe (Epstein et coll., 1964 ; de-Thé, 1985). Ce même virus a ensuite été associé au lymphome de Hodgkin puis retrouvé sous forme clonale dans près de 40 % des lymphomes de Hodgkin (Anagnostopoulos et coll., 1995 ; Glaser et coll., 1997 ; Weiss et coll., 1989). L'EBV a également été associé aux proliférations lymphoïdes B survenant en cas de déficit immunitaire comme dans les suites de greffe d'organe ou associé au VIH mais aussi à des lymphomes extra-nodaux T/NK de type nasal. Si le rôle de l'EBV est quasi certain dans l'apparition de ces diverses entités, ses mécanismes d'action restent encore débattus (Hsu et Glaser, 2000 ; Thorley-Lawson et Gross, 2004 ; Rochford et coll., 2005).

Deux bactéries sont des facteurs de risque reconnus d'hémopathie lymphoïde. Il s'agit d'*Helicobacter pylori* qui en entretenant une inflammation chronique de la muqueuse de l'estomac est responsable de l'apparition de lymphome Malt de l'estomac (Wotherspoon et coll., 1991 ; Parsonnet et coll., 1994). L'éradication de la bactérie entraîne d'ailleurs la régression du processus tumoral (Wotherspoon et coll., 1991). L'autre bactérie est *Borrelia burgdorferi* qui est retrouvée associée aux lymphomes cutanés en Europe mais pas aux États-Unis et en Asie (Garbe et coll., 1991 ; Wood et coll., 2001 ; Li et coll., 2003 ; Colli et coll., 2004).

D'autres agents sont suspectés d'être des facteurs de risque d'hémopathies lymphoïdes mais ces associations demandent à être confirmées. Il s'agit principalement de *Chlamydia psittaci* dans les lymphomes des annexes oculaires (Ferreri et coll., 2004 ; Rosado et coll., 2006) et de *Campylobacter jejuni* dans les maladies immuno-prolifératives de l'intestin (Lecuit et coll., 2004). Le rôle d'autres agents infectieux comme le SV40, le cytomégalo-virus (CMV) et *Chlamydia pneumoniae* a été suspecté mais infirmé par la suite.

BIBLIOGRAPHIE

ACQUAVELLA JF, LEONARD RC. A review of the epidemiology of 1,3-butadiene and chloroprene. *Chem Biol Interact* 2001, **135-136** : 43-52

ADAMI J, FRISCH M, YUEN J, GLIMELIUS B, MELBYE M. Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *BMJ* 1995, **310** : 1491-1495

ALAVANJA MC, RUSH GA, STEWART P, BLAIR A. Proportionate mortality study of workers in the grain industry. *J Natl Cancer Inst* 1987, **78** : 247-252

ANAGNOSTOPOULOS I, HUMMEL M, KRESCHER C, STEIN H. Morphology, immunophenotype, and distribution of latently and/or productively Epstein-Barr virus-infected cells in acute infectious mononucleosis: implications for the interindividual infection route of Epstein-Barr virus. *Blood* 1995, **85** : 744-750

AUSTIN H, DELZELL E, COLE P. Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment. *Am J Epidemiol* 1988, **127** : 419-439

BARIS D, SILVERMAN DT, BROWN LM, SWANSON GM, HAYES RB, et coll. Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma *Scand J Work Environ Health* 2004, **30** : 215-222

BAYSSON H, LAURIER D, TIRMARCHE M, VALENTY M, GIRAUD JM. Epidemiologic response to a suspected excess of cancer cases among a group of workers exposed to multiple radiologic and chemical hazards. *Occup Environ Med* 2000, **57** : 188-194

BENTHAM G. Association between incidence of non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales. *BMJ* 1996, **312** : 1128-1131

BERTAZZI PA, CONSONNI D, BACHETTI S, RUBAGOTTI M, BACCARELLI A, et coll. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol* 2001, **153** : 1031-1044

BEZABEH S, ENGEL A, MORRIS CB, LAMM SH. Does benzene cause multiple myeloma? An analysis of the published case-control literature. *Environ Health Perspect* 1996, **104** (suppl 6) :1393-1398

BLAIR A, MALKER H, CANTOR KP, BURMEISTER LF, WIKLUND K. Cancer among farmers. *Scand J Work Environ Health* 1985, **11** : 397-407

BOFFETTA P, STELLMAN SD, GARFINKEL L. A case-control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society prospective study. *Int J Cancer* 1989, **43** : 554-559

BOICE JD, COHEN SS, MUMMA MT, DUPREE ELLIS E, ECKERMAN KF, et coll. Mortality among radiation workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948-1999. *Radiat Res* 2006, **166** : 98-115 Erratum in: *Radiat Res* 2006, **166** : 566

BROWN LM, BLAIR A, GIBSON R, EVERETT GD, CANTOR KP, et coll. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 1990, **50** : 6585-6591

BROWN LM, BURMEISTER LF, EVERETT GD, BLAIR A. Pesticide exposures and multiple myeloma in Iowa men. *Cancer Causes Control* 1993, **4** : 153-156

CARDIS E, GILBERT ES, CARPENTER L, HOWE G, KATO I, et coll. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 1995, **142** : 117-132

CARDIS E, VRIJHEID M, BLETNER M, GILBERT E, HAKAMA M, et coll. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005, **331** : 77-82

CARTWRIGHT R, MCNALLY R, STAINES A. The increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the possible role of sunlight. *Leuk Lymphoma* 1994, **14** : 387-394

CASEY R, BRENNAN P, BECKER N, BOFFETTA P, COCCO P, et coll. Influence of familial cancer history on lymphoid neoplasms risk validated in the large European case-control study epilymph. *Eur J Cancer* 2006, **42** : 2570-2576

CHANG Y, CESARMAN E, PESSIN MS, LEE F, CULPEPPER J, KNOWLES DM, MOORE PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994, **266** : 1865-1869

CHANG ET, SMEDBY KE, HJALGRIM H, PORWIT-MACDONALD A, ROOS G, et coll. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005, **97** : 1466-1474

CHIU BC, WEISENBURGER DD, CANTOR KP, ZAHM SH, HOLMES F, et coll. Alcohol consumption, family history of hematolymphoproliferative cancer, and the risk of non-Hodgkin's lymphoma in men. *Ann Epidemiol* 2002, **12** : 309-315

CHIU BC, DAVE BJ, BLAIR A, GAPSTUR SM, ZAHM SH, WEISENBURGER DD. Agricultural pesticide use and risk of t(14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006, **108** : 1363-1369

CLARK JW, ROBERT-GUROFF M, IKEHARA O, HENZAN E, BLATTNER WA. Human T-cell leukemia-lymphoma virus type 1 and adult T-cell leukemia-lymphoma in Okinawa. *Cancer Res* 1985, **45** : 2849-2452

CLAVEL J, CONSO F, LIMASSET JC, MANDEREAU L, ROCHE P, et coll. Hairy cell leukaemia and occupational exposure to benzene. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 533-539

COGGON D, HARRIS EC, POOLE J, PALMER KT. Extended follow-up of a cohort of british chemical workers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst* 2003, **95** : 1608-1615

COGLIANO VJ, GROSSE Y, BAAN RA, STRAIF K, SECRETAN MB, et coll. Meeting report: summary of IARC monographs on formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 1205-1208

COLE P, AXTEN C. Formaldehyde and leukemia: an improbable causal relationship. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004, **40** : 107-112

COLE P, TRICHOPOULOS D, PASTIDES H, STARR T, MANDEL JS. Dioxin and cancer: a critical review *Regul Toxicol Pharmacol* 2003, **38** : 378-388

COLLI C, LEINWEBER B, MULLEGGGER R, CHOTT A, KERL H, CERRONI L. Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol* 2004, **31** : 232-240

COLLINS JJ, LINEKER GA. A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004, **40** : 81-91

CORRAO G, CALLERI M, CARLE F, RUSSO R, BOSIA S, PICCIONI P. Cancer risk in a cohort of licensed pesticide users. *Scand J Work Environ Health* 1989, **15** : 203-209

COSTANTINI AS, MILIGI L, KRIEBEL D, RAMAZZOTTI V, RODELLA S, et coll. A multi-center case-control study in Italy on hematolymphopoietic neoplasms and occupation. *Epidemiology* 2001; **12** : 78-87

DARBY SC, WHITLEY E, HOWE GR, HUTCHINGS SJ, KUSIAK RA, LUBIN JH, et coll. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87** : 378-384

DE ROOS AJ, ZAHM SH, CANTOR KP, WEISENBURGER DD, HOLMES FF, et coll. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med* 2003, **60** : E11

DE SANJOSE S, GOEDERT JJ, MARSHALL V, BELLAS C, BENAVENTE Y, et coll. Risk of malignant lymphoma associated with human herpesvirus-8: a case-control study in Spain. *Br J Cancer* 2004, **90** : 2145-2148

DELZELL E, MACALUSO M, SATHIAKUMAR N, MATTHEWS R. Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry. *Chem Biol Interact* 2001, **135-136** : 515-534

DEMERS PA, VAUGHAN TL, KOEPESELL TD, LYON JL, SWANSON GM, et coll. A case-control study of multiple myeloma and occupation. *Am J Ind Med* 1993, **23** : 629-639

DE-THE G. Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma worldwide: the causal relationship revisited. *IARC Sci Publ* 1985, **60** : 165-176

DRYVER E, BRANDT L, KAUPPINEN T, OLSSON H. Occupational exposures and non-Hodgkin's lymphoma in Southern Sweden. *Int J Occup Environ Health* 2004, **10** : 13-21

DUBERG AS, NORDSTROM M, TORNER A, REICHARD O, STRAUSS R, et coll. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005, **41** : 652-659

ECKERMAN KF, RYMAN JC. External exposures to radionuclides in air, water and soil. Federal Guidance Report 12 (EPA Report 402-R-93-081). Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1993

EPSTEIN MA, ACHONG BG, BARR YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964, **15** : 702-703

ERIKSSON M, KARLSSON M. Occupational and other environmental factors and multiple myeloma: a population based case-control study. *Br J Ind Med* 1992, **49** : 95-103

FERRERI AJ, GUIDOBONI M, PONZONI M, DE CONCILIIIS C, DELL'ORO S, et coll. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 586-594

FLODIN U, FREDRIKSSON M, PERSSON B, AXELSON O. Chronic lymphatic leukaemia and engine exhausts, fresh wood, and DDT: a case-referent study. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 33-38

FOLLEY JH, BORGES W, YAMASAKI T. Incidence of leukaemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am J Med* 1952, **13** : 311-321

FRITSCHI L, BENKE G, HUGHES AM, KRICKER A, VAJDIC CM, et coll. Risk of non-Hodgkin lymphoma associated with occupational exposure to solvents, metals, organic dusts and PCBs (Australia). *Cancer Causes Control* 2005, **16** : 599-607

GARBE C, STEIN H, DIENEMANN D, ORFANOS CE. Borrelia burgdorferi-associated cutaneous B cell lymphoma: clinical and immunohistologic characterization of four cases. *J Am Acad Dermatol* 1991, **24** : 584-590

GLASER SL, LIN RJ, STEWART SL, AMBINDER RF, JARRETT RF, et coll. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997, **70** : 375-382

GLASS DC, GRAY CN, JOLLEY DJ, GIBBONS C, SIM MR, et coll. Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. *Epidemiology* 2003, **14** : 569-577

GOLDIN LR, PFEIFFER RM, GRIDLEY G, GAIL MH, LI X, et coll. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 2004, **100** : 1902-1908

GOLDIN LR, LANDGREN O, MCMASTER ML, GRIDLEY G, HEMMINKI K, et coll. Familial aggregation and heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 2402-2406

GRAFF JJ, SATHIAKUMAR N, MACALUSO M, MALDONADO G, MATTHEWS R, DELZELL E. Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 916-932

GRULICH AE, WAN X, LAW MG, COATES M, KALDOR JM. Risk of cancer in people with AIDS. *AIDS* 1999, **13** : 839-843

HAGMAR L, WELINDER H, LINDÉN K, ATTEWELL R, OSTERMAN-GOLKAR S, TÖRNQVIST M. An epidemiological study of cancer risk among workers exposed to ethylene oxide using hemoglobin adducts to validate environmental exposure assessments. *Int Arch Occup Environ Health* 1991, **63** : 271-277

HARDELL L, ERIKSSON M, LENNER P, LUNDGREN E. Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: a case-control study. *Br J Cancer* 1981, **43** : 169-176

HARDELL L, FREDRIKSON M, ERIKSSON M, HANSSON M, RAPPE C. Adipose tissue concentrations of dioxins and dibenzofurans in patients with malignant lymphoproliferative diseases and in patients without a malignant disease. *Eur J Cancer Prev* 1995, **4** : 225-229

HATCHER JL, BARIS D, OLSHAN AF, INSKIP PD, SAVITZ DA, et coll. Diagnostic radiation and the risk of multiple myeloma (United States). *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 755-761

HAUPTMANN M, LUBIN JH, STEWART PA, HAYES RB, BLAIR A. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *J Natl Cancer Inst* 2003, **95** : 1615-1623

HAYES RB, YIN SN, DOSEMECI M, LI GL, WACHOLDER S, et coll. Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China. Chinese Academy of Preventive Medicine-National Cancer Institute Benzene Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997, **89** : 1065-1071

HOAR SK, BLAIR A, HOLMES FF, BOYSEN CD, ROBEL RJ, et coll. Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *Jama* 1986, **256** : 1141-1147

HSU JL, GLASER SL. Epstein-barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000, **34** : 27-53

HU S, MA F, COLLADO-MESA F, KIRSNER RS. Ultraviolet radiation and incidence of non-Hodgkin's lymphoma among Hispanics in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, 13 : 59-64

HUGHES AM, ARMSTRONG BK, VAJDIC CM, TURNER J, GRULICH AE, et coll. Sun exposure may protect against non-Hodgkin lymphoma: a case-control study. *Int J Cancer* 2004, 112 : 865-871

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Manmade Fibres and Radon. IARC vol 43, Lyon, 1988

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans v. 69: Polychlorinated Dibenzo-Para-Dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. IARC, Lyon, France, 1997

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans v. 71: Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC, Lyon, France, 1999

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma (γ)-Radiation, and Neutrons. IARC, vol 75, Lyon, 2000

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Ionizing Radiation, Part II: Some Internally Deposited Radionuclides. IARC vol 78, Lyon, 2001

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Non-ionizing radiation, Part 1: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. IARC vol 80, Lyon, 2002

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans v. 88: Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. IARC, Lyon, France, 2006

INTERNATIONAL COMMISSION FOR RADIATION PROTECTION. The ICRP Database of Dose Coefficients: Workers and Members of the Public. Amsterdam, Elsevier, 1999

IWASAKI T, MURATA M, OHSHIMA S, MIYAKE T, KUDO S, et coll. Second analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1997. *Radiat Res* 2003, 159 : 228-238

KATO I, KOENIG KL, WATANABE-MESERVE H, BAPTISTE MS, LILLQUIST PP, et coll. Personal and occupational exposure to organic solvents and risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in women (United States). *Cancer Causes Control* 2005, 16 : 1215-1224

KENDALL GM, SMITH TJ. Doses to organs and tissues from radon and its decay products. *J Radiol Prot* 2002, 22 : 389-406

KHEIFETS LI, GILBERT ES, SUSSMAN SS, GUÉNEL P, SAHL JD, et coll. Comparative analyses of the studies of magnetic fields and cancer in electric utility workers :

studies from France, Canada and the United States. *Occup Environ Med* 1999, **56** : 567-574

KHUDER SA, MUTGI AB. Meta-analyses of multiple myeloma and farming. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 510-516

KHUDER SA, SCHAUB EA, KELLER-BYRNE JE. Meta-analyses of non-Hodgkin's lymphoma and farming. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 255-261

KHUDER SA, MUTGI AB, SCHAUB EA, TANO BD. Meta-analysis of Hodgkin's disease among farmers. *Scand J Work Environ Health* 1999, **25** : 436-441

KOGEVINAS M, KAUPPINEN T, WINKELMANN R, BECHER H, BERTAZZI PA, et coll. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology* 1995, **6** : 396-402

KRESTININA LY, PRESTON DL, OSTROUMOVA EV, DEGTEVA MO, RON E, et coll. Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa River Cohort. *Radiat Res* 2005, **164** : 602-611

KRISHNAN NAIR M, NAMBI KSV, SREEDEVI AMMA N, GANGADHARAN P, JAYALEKSHMI P, et coll. Population studies in the high natural background radiation area in Kerala, India. *Radiat Res* 1999, **152** : S145-148

KRISTENSEN P, ANDERSEN A, IRGENS LM, LAAKE P, BYE AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand J Work Environ Health* 1996, **22** : 14-26

LAMM SH, ENGEL A, BYRD DM. Non-Hodgkin lymphoma and benzene exposure: a systematic literature review. *Chem Biol Interact* 2005, **153-154** : 231-237

LAN Q, ZHANG L, LI G, VERMEULEN R, WEINBERG RS, et coll. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science* 2004, **306** : 1774-1776

LAURIER D, VALENTY M, TIRMARCHE M. Radon Exposure and the Risk of Leukemia: a Review of Epidemiologic Studies. *Health Phys* 2001, **81** : 272-288

LECUIT M, ABACHIN E, MARTIN A, POYART C, POCHART P, et coll. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004, **350** : 239-248

LEE WJ, BLAIR A, HOPPIN JA, LUBIN JH, RUSIECKI JA, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 1781-1789

LI C, INAGAKI H, KUO TT, HU S, OKABE M, EIMOTO T. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathologic study of 24 Asian cases. *Am J Surg Pathol* 2003, **27** : 1061-1069

MANDEL JH, KELSH MA, MINK PJ, ALEXANDER DD, KALMES RM, et coll. Occupational trichloroethylene exposure and non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis and review. *Occup Environ Med* 2006, **63** : 597-607

MANNETJE A, MCLEAN D, CHENG S, BOFFETTA P, COLIN D, PEARCE N. Mortality in New Zealand workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 34-40

MANNS A, CLEGHORN FR, FALK RT, HANCHARD B, JAFFE ES, et coll. Role of HTLV-1 in development of non-Hodgkin lymphoma in Jamaica and Trinidad and Tobago. The HTLV Lymphoma Study Group. *Lancet* 1993, **342** : 1447-1450

MATANOSKI G, ELLIOTT E, TAO X, FRANCIS M, CORREA-VILLASENOR A, SANTOS-BURGOA C. Lymphohematopoietic cancers and butadiene and styrene exposure in synthetic rubber manufacture. *Ann N Y Acad Sci* 1997, **837** : 157-169

MATSUO K, KUSANO A, SUGUMAR A, NAKAMURA S, TAJIMA K, MUELLER NE. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies *Cancer Sci* 2004, **95** : 745-752

MATULLO G, DUNNING AM, GUARRERA S, BAYNES C, POLIDORO S, et coll. DNA repair polymorphisms and cancer risk in non-smokers in a cohort study. *Carcinogenesis* 2006, **27** : 997-1007

MBULAITEYE SM, BIGGAR RJ, GOEDERT JJ, ENGELS EA. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003, **32** : 527-533

MESTER B, NIETERS A, DEEG E, ELSNER G, BECKER N, SEIDLER A. Occupation and malignant lymphoma: a population based case control study in Germany. *Occup Environ Med* 2006, **63** : 17-26

MILIGI L, COSTANTINI AS, BENVENUTI A, KRIEBEL D, BOLEJACK V, et coll. Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas. *Epidemiology* 2006, **17** : 552-561

MOHNER M, LINDTNER M, OTTEN H, GILLE HG. Leukemia and Exposure to Ionizing Radiation Among German Uranium Miners. *Am J Ind Med* 2006, **49** : 238-248

MORRISON HI, SEMENCIW RM, WILKINS K, MAO Y, WIGLE DT. Non-Hodgkin's lymphoma and agricultural practices in the prairie provinces of Canada. *Scand J Work Environ Health* 1994, **20** : 42-47

NANNI O, FALCINI F, BUIATTI E, BUCCHI L, NALDONI M, et coll. Multiple myeloma and work in agriculture: results of a case-control study in Forli. *Italy Cancer Causes Control* 1998, **9** : 277-283

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. COMMITTEE ON HEALTH RISKS OF EXPOSURE TO RADON. BOARD ON RADIATION EFFECTS RESEARCH. Health effects of exposure to radon. National Academy Press, USA. BEIR VI report, Washington, DC, 1999

NATIONAL RESEARCH COUNCIL, BOARD ON RADIATION EFFECTS Research. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. BEIR, VII Report, phase II. National Academy of Science, Washington, DC, 2005

NAVARRO WH, KAPLAN LD. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood* 2006, **107** : 13-20

NIETERS A, KALLINOWSKI B, BRENNAN P, OTT M, MAYNADIE M, et coll. Hepatitis C and Risk of Lymphoma: Results of the European Multicenter Case-Control Study Epilymph. *Gastroenterology* 2006, **131** : 1879-1886

NORDSTROM M, HARDELL L, MAGNUSSON A, HAGBERG H, RASK-ANDERSEN A. Occupation and occupational exposure to UV light as risk factors for hairy cell leukaemia evaluated in a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1997, **6** : 467-472

OMAR RZ, BARBER JA, SMITH PG. Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br J Cancer* 1999, **79** : 1946

ORSI L, TROUSSARD X, MONNEREAU A, BERTHOU C, FENAUX P et coll. Occupation and lymphoid malignancies: results from a French case-control study. *J Occup Environ Med* 2007, **49** :1339-1350

OSTROUMOVA E, GAGNIÈRE B, LAURIER D, GUDKOVA N, KRESTININA L, et coll. Risk analysis of incident leukemia among people living along the Techa River: A nested case control study. *J Radiol Prot* 2006, **26** : 17-32

PARSONNET J, HANSEN S, RODRIGUEZ L, GELB AB, WARNKE RA, et coll. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994, **330** : 1267-1271

PEARCE N, REIF JS. Epidemiologic studies of cancer in agricultural workers. *Am J Ind Med* 1990, **18** :133-148

PEARCE NE, SMITH AH, FISHER DO. Malignant lymphoma and multiple myeloma linked with agricultural occupations in a New Zealand Cancer Registry-based study. *Am J Epidemiol* 1985, **121** : 225-237

PIERCE DA, SHIMIZU Y, PRESTON DL, VAETH M, MABUCHI K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat Res* 1996, **146** :1-27

PINKERTON LE, HEIN MJ, STAYNER LT. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update. *Occup Environ Med* 2004, **61** :193-200

PRESTON DL, KUSUMI S, TOMONAGA M, IZUMI S, RON E, et coll. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994, **137** : S68-97

PRESTON DL, PIERCE DA, SHIMIZU Y, CULLINGS HM, FUJITA S, et coll. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 2004, **162** : 377-389

PUKKALA E, NOTKOLA V. Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. *Cancer Causes Control* 1997, **8** : 25-33

PURDUE MP, HOPPIN JA, BLAIR A, DOSEMECI M, ALAVANJA MC. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007, **120** : 642-649

RAPHAËL M, BORISH, B JAFFE ES. Lymphomas associated with infection by the human immune deficiency virus (HIV). In: Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, VARDIMAN JW (eds), WHO, 2001 : 260-263

RERICHA V, KULICH M, RERICHA R, SHORE DL, SANDLER DP. Incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-cohort study. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 818-822

RINSKY RA. Benzene and leukemia: an epidemiologic risk assessment. *Environ Health Perspect* 1989, **82** :189-191

RITZ B, MORGENSTERN H, FROINES J, YOUNG BB. Effects of exposure to external ionizing radiation on cancer mortality in nuclear workers monitored for radiation at Rocketdyne Atomics International. *Am J Ind Med* 1999, **35** : 21-31

RON E. Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. *Radiat Res* 1998, **150** : S30-41

ROCHFORD R, CANNON MJ, MOORMANN AM. Endemic Burkitt's lymphoma: a polymicrobial disease? *Nat Rev Microbiol* 2005, **3** :182-187

ROMMENS C, LAURIER D, SUGIER A. Methodology and results of the Nord-Cotentin radioecological study. *J Radiol Prot* 2000, **20** : 361-380

RON E. Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. *Radiat Res* 1998, **150** : S30-41

ROSADO MF, BYRNE GE JR, DING F, FIELDS KA, RUIZ P, et coll. Ocular adnexal lymphoma: a clinicopathologic study of a large cohort of patients with no evidence for an association with *Chlamydia psittaci*. *Blood* 2006, **107** : 467-472

ROTHMAN N, CANTOR KP, BLAIR A, BUSH D, BROCK JW, et coll. A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. *Lancet* 1997, **350** : 240-244

SATHIAKUMAR N, GRAFF J, MACALUSO M, MALDONADO G, MATTHEWS R, DELZELL E. An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 822-829

SAVITZ DA, ANDREWS KW. Review of epidemiologic evidence on benzene and lymphatic and hematopoietic cancers. *Am J Ind Med* 1997, **31** : 287-295

SCHROEDER JC, OLSHAN AF, BARIC R, DENT GA, WEINBERG CR, et coll. Agricultural risk factors for t(14;18) subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. *Epidemiology* 2001, **12** : 701-709

SMEDBY KE, HJALGRIM H, MELBYE M, TORRANG A, ROSTGAARD K, et coll. Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2005, **97** : 199-209

SONODA T, NAGATA Y, MORI M, ISHIDA T, IMAI K. Meta-analysis of multiple myeloma and benzene exposure. *J Epidemiol* 2001, **11** : 249-254

STEENLAND K, STAYNER L, GREIFE A, HALPERIN W, HAYES R, et coll. Mortality among workers exposed to ethylene oxide. *N Engl J Med* 1991, **324** : 1402-1407

STEENLAND K, BERTAZZI P, BACCARELLI A, KOGEVINAS M. Dioxin revisited: developments since the 1997 IARC classification of dioxin as a human carcinogen. *Environ Health Perspect* 2004, **112** :1265-1268

SWAEN GM, VAN VLIET C, SLANGEN JJ, STURMANS F. Cancer mortality among licensed herbicide applicators. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 201-204

SWAEN GM, VAN AMELSVOORT LG, SLANGEN JJ, MOHREN DC. Cancer mortality in a cohort of licensed herbicide applicators. *Int Arch Occup Environ Health* 2004, 77 : 293-295

TELLE-LAMBERTON M. Les études épidémiologiques des travailleurs exposés aux faibles doses de rayonnements ionisants. *Archives des Maladies Professionnelles* 2005, 66 : 150-164

TETA MJ, BENSON LO, VITALE JN. Mortality study of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 10 year update. *Br J Ind Med* 1993, 50 : 704-709

THORLEY-LAWSON DA, GROSS A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 2004, 350 : 1328-1337

TOMASEK L, MALATOVA I. Leukaemia and Lymphoma Among Czech Uranium Miners. Second European International Radiation Protection Association (IRPA) Congress on Radiation Protection, Paris, May 2006

TSAI SP, WENDT JK, RANSELL JD. A mortality, morbidity, and hematology study of petrochemical employees potentially exposed to 1,3-butadiene monomer. *Chem Biol Interact* 2001, 135-136 : 555-567

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. Volume II, Effects. New York, United Nations, 2000

UPHOFF CC, CARBONE A, GAIDANO G, DREXLER HG. HHV-8 infection is specific for cell lines derived from primary effusion (body cavity-based) lymphomas. *Leukemia* 1998, 12 : 1806-1809

VAN BALEN E, FONT R, CAVALLE N, FONT L, GARCIA-VILLANUEVA M, et coll. Exposure to non-arsenic pesticides is associated with lymphoma among farmers in Spain. *Occup Environ Med* 2006, 63 : 663-668

VAN KAICK G, DALHEIMER A, HORNIK S, KAUL A, LIEBERMANN D, et coll. The german thorotrast study: recent results and assessment of risks. *Radiat Res* 1999, 152 : S64-71

VERKASALO PK, PUKKALA E, KAPRIO J, HEIKKILÄ KV, KOSKENVUO M. Magnetic fields of high voltage power lines and risk of cancer in Finnish adults : nationwide cohort study. *BMJ* 1996, 313 : 1047-1051

VIEL JF, ARVEUX P, BAVEREL J, CAHN JY. Soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma clusters around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels. *Am J Epidemiol* 2000, 152 : 13-19

WADDELL BL, ZAHM SH, BARIS D, WEISENBURGER DD, HOLMES F, et coll. Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). *Cancer Causes Control* 2001, 12 : 509-517

WEI L. High background radiation areas : an important source of exploring the health effects of low dose ionizing radiation. In : High Levels of Natural Radiation 1996. Radiation Dose and Health Effects WEI LUXIN, SUGAHARA T, TAO Z (eds), Elsevier Science, Amsterdam, 1997: 1-14

WEISS LM, MOVAHED LA, WARNKE RA, SKLAR J. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1989, 320 : 502-506

WIKLUND K, DICH J. Cancer risks among male farmers in Sweden. *Eur J Cancer Prev* 1995, 4 : 81-90

WOODS JS, POLISSAR L, SEVERSON RK, HEUSER LS, KULANDER BG. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in relation to phenoxyherbicide and chlorinated phenol exposure in western Washington. *JNCI* 1987, 78 : 899-909

WOOD GS, KAMATH NV, GUITART J, HEALD P, KOHLER S, et coll. Absence of *Borrelia burgdorferi* DNA in cutaneous B-cell lymphomas from the United States. *J Cutan Pathol* 2001, 28 : 502-507

WOTHERSPOON AC, ORTIZ-HIDALGO C, FALZON MR, ISAACSON PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991, 338 : 1175-1176

ZAHM SH, WEISENBURGER DD, BABBITT PA, SAAL RC, VAUGHT JB, et coll. A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska. *Epidemiology* 1990, 1 : 349-356

ZHENG T, ZAHM SH, CANTOR KP, WEISENBURGER DD, ZHANG Y, BLAIR A. Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Occup Environ Med* 2001, 43 : 641-649

ZHENG T, BLAIR A, ZHANG Y, WEISENBURGER DD, ZAHM SH. Occupation and risk of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *J Occup Environ Med* 2002, 44 : 469-474