

24

Facteurs de risque chez l'adulte

Les variations géographiques et temporelles de l'incidence des tumeurs du système nerveux central de l'adulte peuvent s'expliquer en partie par l'amélioration des techniques diagnostiques, de l'accès aux soins et du vieillissement des populations. Il se peut également que la progression de l'incidence au cours des dernières décennies soit liée, au moins pour partie, à des modifications de facteurs de risque, qu'ils soient individuels, environnementaux ou professionnels. Les différences observées entre sexes dans l'incidence des tumeurs (gliomes plus fréquents chez les hommes et méningiomes plus fréquents chez les femmes) sont un argument en faveur de possibles facteurs de risque professionnels. Quelques études écologiques ont également suggéré le rôle possible de l'environnement dans la survenue de ces cancers. Ainsi l'étude de Viel et coll. (1998), basée sur la corrélation entre le contexte agricole des départements français et la mortalité par tumeur cérébrale, a mis en évidence un lien possible avec la viticulture. Pour Wender et coll. (1985), le regroupement géographique des cas constaté en Pologne coïncidait avec des régions rurales exemptes de pollution industrielle, suggérant un lien avec des activités agricoles. L'étude écologique de Mills (1998) visant à croiser les taux d'incidence annuelle de cancer avec l'utilisation des pesticides dans 58 zones californiennes retrouvait une corrélation géographique avec l'usage d'atrazine pour la population des hommes hispaniques. Des études semi écologiques ont également établi une association entre le fait de résider à proximité de lignes à haute tension, responsables de champs magnétiques, et le fait de développer une tumeur cérébrale (Wrensch et coll., 1999).

Les études épidémiologiques portant sur l'étiologie des tumeurs cérébrales se sont intéressées soit aux professions de manière générale, soit à des facteurs d'exposition spécifiques.

Étude des professions

Certaines études analysent de manière générale les professions plus fréquemment rencontrées chez les patients présentant une tumeur cérébrale, sans privilégier une hypothèse donnée. Ces études exploratoires offrent l'intérêt de suggérer des pistes étiologiques. Il s'agit soit d'études cas-témoins ayant

étudié le rôle des professions dans la survenue de tumeurs cérébrales, soit de cohortes générales ou professionnelles étudiant l'incidence des tumeurs dans un ou plusieurs secteurs d'activité.

Études cas-témoins

En Israël, une étude cas-témoins portant sur 139 cas dont 59 tumeurs malignes a mis en évidence une élévation du risque chez les ouvriers, plus particulièrement dans l'industrie textile (tisserands et couturiers) ainsi que chez les conducteurs et opérateurs de véhicules à moteur (Kaplan et coll., 1997).

Aux États-Unis, une étude cas-témoins portant sur 375 cas incidents de gliomes et 2 434 témoins a rapporté une élévation de risque dans certains secteurs d'activité tels que l'agriculture, en particulier chez les femmes, l'industrie du caoutchouc et du plastique, les transports, garages et autres activités exposant aux dérivés du pétrole ou aux solvants, de même que des emplois exposant aux champs électromagnétiques, l'industrie textile, les activités de plomberie, chauffage et conditionnement de l'air (Zheng et coll., 2001a). Également aux États-Unis, une étude cas-témoins portant sur 489 gliomes et 799 témoins, a montré une élévation significative de risque pour les bouchers, les analystes programmeurs, et les agriculteurs (De Roos et coll., 2003).

Une analyse de 863 certificats de décès par tumeur cérébrale révèle une plus grande fréquence d'ingénieurs en mécanique, de travailleurs des raffineries pétrolières, de la sylviculture et des services de nettoyage (Demers et coll., 1991).

En Suède, l'étude de 192 cas et 192 témoins suédois trouvait une élévation du risque de gliome dans le secteur sylvicole et dans l'industrie des métaux, de même que dans certains secteurs industriels impliquant l'exposition à des solvants, des pesticides, des matières plastiques (Rodvall et coll., 1996).

Ces précédentes études portaient principalement sur les gliomes, c'est pourquoi une étude aux États-Unis s'est intéressée aux méningiomes et neurinomes (Rajaraman et coll., 2004). Elle met en évidence une élévation de risque de méningiome pour les peintres, dessinateurs et décorateurs, les militaires, les contremaîtres, les professeurs et chefs d'entreprises. Pour les neurinomes de l'acoustique, une élévation de risque était retrouvée chez les athlètes, les pompistes, les agents commerciaux, les représentants de commerce et les professeurs.

Les femmes chinoises ont été plus particulièrement étudiées par Heineman et à partir de 276 cas incidents de tumeur cérébrale dans la région de Shanghai, une élévation significative du risque était observée pour les agricultrices céréalières ($SIR^{20} = 6,5$; IC 95 % [1,3-19,1]), les ouvrières du caoutchouc

(SIR = 5,0 ; IC 95 % [1,6-11,6]), et les ouvrières de la fabrication et la réparation dans l'industrie des transports (Heineman et coll., 1995).

Cohortes générales ou professionnelles

Certaines cohortes apportent également des informations sur la survenue de cancers dans des secteurs d'activité ciblés.

Une étude a été menée sur la survenue de tumeurs cérébrales chez les ouvrières de l'industrie textile à Shanghai, sur une période de 10 années, à partir de 114 cas incidents et 3 188 témoins issus d'une population de 267 400 femmes provenant de 526 usines textiles. Une étude cas-témoins a été menée afin d'analyser le rôle de tâches spécifiques. Une élévation du risque de tumeur cérébrale était identifiée dans les ateliers de maintenance (OR = 2,36 ; IC 95 % [1,12-4,97]). De plus, les ouvrières ayant manipulé les fibres de laine pendant une durée allant jusqu'à 20 années présentaient un doublement du risque (Gold et coll., 2006). Cependant, il n'était pas mis en évidence de relation dose-effet avec la durée des tâches.

Une méta-analyse a été menée en 2000 sur la survenue de cancers dans les principales cohortes d'ouvriers des raffineries de pétrole et de la distribution de pétrole. Concernant les tumeurs cérébrales, cette méta-analyse ne mettait pas en évidence d'élévation de risque globalement, ni en distinguant les raffineries de la distribution (Wong et Raabe, 2000).

La mortalité par cancer des ouvriers de la compagnie d'électricité britannique a révélé une augmentation de 53 % du risque de tumeurs cérébrales (Nichols et Sorahan, 2005). Une augmentation de mortalité par tumeur cérébrale était également observée parmi les employés de la compagnie EDF-GDF (Poncet et coll., 2003).

Les vétérinaires ont également été étudiés spécifiquement à partir du recensement de population suédois croisé avec les registres de cancer sur la période 1971-1989 (Travier et coll., 2003). Il a été montré un excès de risque de tumeur cérébrale dans cette population, cohérent avec des résultats antérieurs obtenus sur la mortalité des vétérinaires aux États-Unis. La force de l'association était de 2,51 [1,04-6,03] par comparaison avec la population générale, mais aussi en prenant comme référence les individus de condition socio-économique comparable.

Les causes de 571 décès survenus dans une cohorte de près de 10 000 agriculteurs et applicateurs de pesticides aux États-Unis ont été étudiées par Fleming sur la période 1986-1994. Un doublement du risque de décès par tumeur cérébrale était mis en évidence, dans la population globale (RR = 2,4 ; [1,3-4,6]), mais également chez les hommes et les femmes étudiés séparément (Fleming et coll., 2003).

Étude de nuisances spécifiques

Certaines nuisances ont été étudiées plus finement, le plus souvent dans des études cas-témoins dont l'objectif principal était la recherche d'un lien entre les tumeurs cérébrales et les facteurs de risque professionnels ou environnementaux. Dans ces études, des efforts spécifiques ont été généralement déployés pour affiner l'évaluation des expositions à des nuisances spécifiques : reconstitution de l'historique professionnel et/ou résidentiel, utilisation de matrices emploi-exposition, mise au point d'index cumulés d'exposition.

Radiations ionisantes

L'estimation du risque de tumeur cérébrale associé à une exposition aux rayonnements ionisants nécessite le calcul de la dose délivrée au cerveau. Selon le type d'exposition (exposition externe, contamination interne à des émetteurs alpha ou bêta), l'estimation de ces 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* (EPA) et l'*International Commission for Radiation Protection* (ICRP) (Eckerman et Ryman, 1993 ; ICRP, 1999).

Il n'apparaît pas d'association entre l'exposition externe et le risque de mortalité par tumeur du système nerveux central chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki (Preston et coll., 2003). En revanche, les analyses fondées sur des données d'incidence et d'autopsies font apparaître une augmentation du risque avec la dose pour les gliomes, les méningiomes, et une augmentation plus forte pour les neurinomes (Preston et coll., 2002). Néanmoins, un article plus récent des mêmes auteurs souligne qu'une part de l'augmentation de l'incidence observée avec le temps pourrait être associée au développement des moyens diagnostiques au Japon (Yonehara et coll., 2004).

Les résultats des études portant sur des expositions médicales confortent ces résultats, essentiellement pour des expositions reçues durant l'enfance (Ron, 2003). Une étude récente effectuée sur plus de 10 000 individus traités durant l'enfance par rayons X dans les années 1950 pour des teignes du cuir chevelu montre une augmentation significative du risque de méningiomes et de tumeurs malignes (Sadetzki et coll., 2005).

La revue de la littérature effectuée par l'Unscear en 2000 concluait à l'existence d'un risque de tumeurs cérébrales associé à l'exposition externe aux rayonnements ionisants, à la fois pour les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes (Unscear, 2000).

Peu d'études ont montré une augmentation du risque de tumeur de cerveau suite à une exposition interne (Unscear, 2000). À l'heure actuelle, aucune

étude n'a suggéré d'association entre le risque de cancer du cerveau et l'exposition au radon.

Radiations non ionisantes

Les radiations non ionisantes, en particulier les champs électromagnétiques, ont donné lieu à de nombreuses études épidémiologiques. L'estimation des expositions, que ce soit dans le contexte professionnel ou environnemental, pose des problèmes méthodologiques complexes.

Dans les pays scandinaves, des matrices permettant d'attribuer des niveaux d'expositions professionnelles aux champs électromagnétiques à partir de l'intitulé des emplois ont été élaborées en utilisant les mesures réalisées dans certaines situations professionnelles (Floderus et coll., 1996). Elles ont été utilisées dans des études de cohorte, en particulier chez les employés des transports ferroviaires (Floderus et coll., 1994). Les résultats de ces études montrent des élévations modérées des risques avec des forces d'association de l'ordre de 1,5 à 2 pour les sujets exposés par rapport aux sujets non exposés. Cette tendance, qui n'apparaît pas toujours statistiquement significative, mérite cependant d'être considérée avec attention en raison d'une certaine cohérence entre les travaux. Dans une étude cas-témoin nichée au sein de 5 cohortes de grandes entreprises de production d'énergie électrique au Canada, aux États-Unis et en France (EDF), l'exposition individuelle cumulée était reconstituée en $\mu\text{T}\cdot\text{année}$. Les analyses étaient ajustées sur la catégorie socioéconomique. L'augmentation du risque relatif de cancer du cerveau pour $10 \mu\text{T}\cdot\text{année}$ était de 1,12 (IC 95 % [0,98–1,28]), à la limite de la significativité statistique, mais la variabilité des estimations de risque entre les 5 cohortes limitait l'interprétation des résultats de l'étude cas-témoins conjointe (Kheifets et coll., 1999).

Concernant les expositions environnementales aux champs électromagnétiques, divers indicateurs ont été utilisés : la distance entre le lieu de résidence et les lignes électriques, des mesures ponctuelles dans les lieux d'habitation ou encore la prise en compte des appareils électriques au domicile. Ainsi, en 2005 aux États-Unis, Kleinerman a apprécié le lien entre quatorze appareils électriques présents au domicile et la survenue de tumeurs cérébrales (Kleinerman et coll., 2005). Pour la plupart des appareils (fer à friser, couverture électrique, ordinateur, télévision, four à micro-ondes...), il n'apparaissait pas de lien avec les tumeurs cérébrales. En revanche, il apparaissait une association entre l'utilisation de sèche-cheveux (OR = 1,7 ; IC 95 % [1,1-2,5]) et les gliomes, et entre l'utilisation de rasoir électrique et les méningiomes (OR = 10,9 ; IC 95 % [2,3-50]) avec une augmentation du risque pour les durées d'utilisation les plus longues. Compte tenu de la fragilité de la mesure de l'exposition, il n'est cependant pas possible de conclure sur le rôle de ces appareils dans la survenue des tumeurs cérébrales.

Suite aux diverses études sur les ondes électromagnétiques, notamment en milieu professionnel et chez l'enfant, l'hypothèse d'un lien entre les tumeurs cérébrales et les fréquences radio émises par les téléphones cellulaires a été évoquée. Avec les téléphones portables, les ondes radio sont en effet émises à proximité du cerveau. L'article de Rothman (2000) fait le point sur les modalités de l'exposition et sur les effets biologiques connus des ondes électromagnétiques de haute fréquence. Il conclut que les ondes émises par les téléphones cellulaires et les radios amateurs n'ont pas une fréquence suffisante pour occasionner un réchauffement des tissus biologiques mais note que des études complémentaires sont nécessaires pour appréhender d'éventuels autres effets biologiques. Ainsi, le rôle potentiel de ces champs s'inscrirait plutôt dans le domaine de la promotion tumorale que dans celui de l'initiation. Compte tenu de l'apparition récente de cette technologie, les études épidémiologiques portant sur les effets des téléphones portables sont peu nombreuses à ce jour, moins d'une vingtaine, mais quelques études récentes apportent des éléments nouveaux. L'une d'entre elles conclut à la possibilité d'une augmentation de risque, pour des temps d'exposition dépassant dix années, avec une cohérence entre la localisation de la tumeur et le côté des appels téléphoniques, plus particulièrement pour les neurinomes (Hardell et coll., 2002). L'étude cas-témoins de Hardell publiée en 2005 (Hardell et coll., 2005) met également en évidence une tendance, plus particulièrement chez les sujets jeunes (20-29 ans) ayant une latence supérieure ou égale à 5 ans depuis le début de l'exposition aux téléphones analogiques. D'autres études ne retrouvent pas d'association significative (Muscat et coll., 2000 ; Inskip et coll., 2001 ; Johansen et coll., 2001). Les revues réalisées sur cette question concluent globalement à la faiblesse des arguments de causalité (Moulder, 1998). Très récemment, Lakhola et coll. (2006) ont réalisé une méta-analyse permettant de disposer d'une synthèse quantitative. Dix-neuf articles pertinents ont pu être identifiés entre 1999 et 2005, correspondant à 12 études distinctes, dont 11 études cas-témoins. Cette méta-analyse distinguait les gliomes, les méningiomes et les neurinomes. Elle prenait en compte le type de téléphone (analogique ou digital), le nombre d'années d'utilisation, le nombre d'heures d'utilisation cumulées et la latéralité de la tumeur. À partir des 2 870 cas pris en compte, dont 748 étaient des utilisateurs de téléphone mobile depuis au moins 2 à 5 ans, la méta-analyse concluait à une absence d'élévation du risque de tumeur intracrânienne (OR combiné de 0,98 ; IC 95 % [0,83-1,16]). En revanche, la prise en compte du côté de la tumeur montrait une tendance à la limite de la significativité pour les tumeurs ipsilatérales (OR combiné de 1,36 ; IC 95 % [0,99-1,87]), en particulier pour les gliomes (OR combiné de 1,33 ; IC 95 % [0,78-2,28]).

Au début des années 2000, le projet international « Interphone » a été mis en place sous la coordination du Circ (Vrijheid et coll., 2006). L'objectif était d'inclure un nombre de cas et témoins suffisant pour mettre en évidence un risque relatif de 1,5 associé à l'utilisation de téléphones portable

sur 10 ans si celui-ci existe. Treize pays participent à cette étude. Les tumeurs étudiées sont les gliomes, les méningiomes, les tumeurs du nerf acoustique et de la glande parotide. Les études se sont particulièrement concentrées sur des personnes jeunes (30-59 ans). Au total, les études devraient inclure plus de 6 500 cas et leurs témoins respectifs. Les résultats de plusieurs études nationales ont déjà fait l'objet de publications séparées, en Suède (Lönn et coll., 2005), en Grande-Bretagne (Hepworth et coll., 2006), et en Allemagne (Schüz et coll., 2006). Les résultats de ces études pour les gliomes et les méningiomes ne semblent pas indiquer d'excès de risque associé à l'utilisation de téléphones portables sur les 10 dernières années, mais les résultats sont difficiles à interpréter du fait des effectifs limités. Pour les tumeurs du nerf acoustique, une association pourrait exister pour des durées d'utilisation supérieures à 10 ans (Schoemaker et coll., 2005). Les résultats concernant la partie française ont été récemment publiés (Hours et coll., 2007). L'usage régulier du téléphone mobile n'est pas lié à une augmentation du risque de neurinome, méningiomes ou gliomes. Il semble toutefois exister une tendance générale, non statistiquement significative, d'augmentation du risque de gliome chez les forts utilisateurs. Ces résultats devraient être vérifiés dans les analyses internationales de l'étude Interphone. Les résultats finaux de l'analyse conjointe (c'est-à-dire pour tous les pays) devraient être publiés prochainement.

Au total, l'ensemble des études actuelles portant sur les champs électromagnétiques (basses fréquences ou radio-fréquences) et les tumeurs cérébrales montre des résultats souvent divergents. Les difficultés méthodologiques, et le manque de recul sur certaines expositions (téléphones portables notamment) ne permettent pas de conclusion définitive. Une élévation du risque, même modérée, est en effet susceptible d'entraîner un nombre non négligeable de cas, compte tenu de la fréquence de ces expositions.

Pesticides

L'étude de la mortalité de cohortes d'agriculteurs, principalement aux États-Unis et dans les pays scandinaves, a soulevé l'hypothèse du rôle des pesticides dans la survenue des tumeurs cérébrales. En effet, comme le souligne dès 1985 la revue de Blair, les agriculteurs présentent de manière globale une sous-mortalité par cancer, mais montrent dans la plupart des études une surmortalité pour certaines localisations tumorales spécifiques, en particulier le système nerveux central (Blair et coll., 1985). Cet excès de mortalité a été initialement chiffré à 5 % puis réactualisée en 1998 par Khuder dans une méta-analyse de 33 études (Blair et coll., 1992 ; Khuder et coll., 1998). Cette analyse montrait une élévation significative du risque de tumeur cérébrale chez les agriculteurs de l'ordre de 30 % (OR = 1,3 ; IC 95 % [1,09-1,56]). L'élévation du risque était plus modérée et non significative quand on restreignait la méta-analyse aux femmes (OR = 1,05 ; IC 95 % [0,99-1,12]). Cette élévation du risque de

tumeur cérébrale en milieu agricole peut s'expliquer par divers facteurs de risque potentiels attachés à l'activité agricole : exposition aux virus animaux, aux solvants, aux engrais ou aux pesticides, rôle des traumatismes.

Compte tenu du potentiel cancérogène d'un certain nombre de molécules pesticides, l'association entre les expositions à ces produits et la survenue de tumeurs cérébrales a donc été testée. Les principales études existantes sont présentées dans le tableau 24.I. La force de l'association entre l'exposition aux pesticides et les tumeurs cérébrales est le plus souvent entre 1,5 et 2 et n'apparaît pas toujours significative au seuil de 5 %. La proportion de l'exposition aux pesticides dans les populations étudiées est variable mais reste généralement inférieure à 10 %. Dans un certain nombre d'études, cette proportion n'est pas précisément déterminée : on dispose alors seulement d'une information sur le secteur agricole. L'étude de Musicco et coll. (1998), menée dans la région de Milan, trouve une fréquence accrue de tumeurs chez les agriculteurs avec une association plus nette pour les fongicides et les insecticides que pour les herbicides et les engrais. Il ne retrouve pas de relation dose-effet en prenant en compte la durée d'exposition à ces produits (Musicco et coll., 1988).

Dans les études les plus récentes, les analyses ont parfois été menées sur des familles ou des molécules ciblées. Dans l'étude de Carreon et coll. (2005), menée sur des femmes du Midwest américain, des listes de pesticides avaient été établies préalablement à l'étude, et proposées aux participantes. Les pesticides ont ensuite été regroupés en 12 catégories, en fonction de leurs propriétés chimiques. Les analyses ont alors montré des tendances pour les carbamates herbicides, non significatives en raison des faibles effectifs. L'étude de Lee et coll. (2005) proposait également une liste de 20 insecticides et 17 herbicides, qui visait à étudier plus spécifiquement les molécules susceptibles de donner des composés nitrosés. Cette étude a mis en évidence un risque élevé avec la metribuzine, le paraquat, le bufencarb, le chlorpyrifos et le coumaphos. Les critères de choix des pesticides inclus dans ces listes ne sont pas explicites (pesticides les plus vendus ou toxicologie des substances).

Dans l'*Agricultural Health Study*, vaste cohorte de plus de 60 000 applicateurs de pesticides recrutés en Caroline du Sud et Iowa, le nombre de cas de tumeur cérébrale après 5 ans de suivi reste limité. Le lien avec le chlorpyrifos (Lee et coll., 2004a) et l'alachlore (Lee et coll., 2004b) a cependant été testé, sans qu'une relation statistiquement significative ait pu être mise en évidence.

L'étude européenne multicentrique coordonnée par le Circ, menée auprès de 1 178 cas de tumeurs cérébrales et 1 987 témoins, ne trouve pas d'élévation de risque pour les expositions aux pesticides (Schlehofer et coll., 2005). Cependant la mesure de l'exposition était fondée sur la simple déclaration des individus.

Tableau 24.1 : Principales études épidémiologiques appréciant le rôle de l'usage professionnel des pesticides dans la survenue des tumeurs cérébrales

| Référence | Type d'étude | Pathologie étudiée | Nombre de cas | Nombre de témoins | Fréquence de l'exposition des cas (%) | Force de l'association |
|---------------------------|--|--------------------|---------------|-------------------|---|---|
| Cordier et coll., 1988 | Cas-témoins | Gliomes | 125 | 238 | 7,2 (traitement du bois) | OR = 1,6 ^a |
| Musicco et coll., 1988 | Cas-témoins | Gliomes | 240 | 465 | 25,4 (agriculteur) 15,4 (pesticides) | RR = 1,6 ^a |
| Reif et coll., 1989 | Cas-témoins | Tumeur SNC | 452 | 19 452 | 17,5 (agriculture) | OR = 1,38 ^a |
| Schlehofer et coll., 1990 | Cas-témoins | Tumeur SNC | 226 | 418 | 13,3 | OR = 1,12 |
| Heineman et coll., 1995 | Étude d'incidence | Tumeur SNC | 276 | | 3,6 | |
| Rodvall et coll., 1996 | Cas-témoins | Gliomes | 151 | 343 | 6,6 (pesticides) | OR = 1,8 |
| Ruder et coll., 2004 | Cas-témoins <i>Upper Midwest Study</i> | Gliomes | 457 | 648 | 64 (a travaillé ou habité sur une ferme) | OR = 0,9 herbicides dans la ferme OR = 0,5 ^a insecticides dans la ferme OR = 0,9 fongicides dans la ferme OR = 0,6 ^a fumigants dans la ferme |
| Carreon et coll., 2005 | Cas-témoins <i>Upper Midwest Study (Femmes)</i> | Gliomes | 341 | 528 | 54 (a travaillé ou habité sur une ferme) | OR = 1,0 herbicides dans la ferme OR = 1,2 insecticides dans la ferme OR = 1,2 fongicides dans la ferme OR = 0,4 ^a fumigants dans la ferme |
| Lee et coll., 2005 | Cas-témoins | Tumeurs SNC | 251 | 498 | 15 (herbicides) 17 (insecticides) 14 (pesticides « nitrosables ») | OR = 1,7 ^a herbicides OR = 1,8 ^a insecticides OR = 1,9 ^a pesticides « nitrosables » |

^a p < 0,05 ; OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; SNC : système nerveux central

Métaux lourds

S'appuyant sur des résultats expérimentaux, plusieurs études récentes ont testé l'hypothèse du rôle des expositions aux métaux lourds dans la survenue des tumeurs cérébrales. Ainsi Anttila et coll. (1996), à partir de 26 cas de tumeurs survenus dans une cohorte de travailleurs issus de diverses industries (métaux, chimie...), mettaient en évidence un doublement du risque de tumeurs cérébrales chez les sujets dont la plombémie excédait $1,4 \mu\text{mol/l}$ ($290 \mu\text{g/l}$). De la même manière, l'étude de Cocco et coll. (1998) qui portait sur 27 060 certificats de décès pour tumeurs cérébrales mettait en évidence un doublement du risque de tumeurs chez les sujets exposés au plomb.

Une étude européenne multicentrique coordonnée par le Circ, menée auprès de 1 178 cas de tumeurs cérébrales et 1 987 témoins, n'a retrouvé qu'une légère augmentation du risque de gliomes pour les hommes exposés aux métaux (OR = 1,24 ; IC 95 % [0,96-1,62]) (Schlehofer et coll., 2005).

En Suède, une cohorte de près de 3 millions d'hommes et de femmes identifiés et caractérisés à partir des recensements de population a permis d'étudier sur une période de 19 ans les professions présentant un risque majoré de tumeur cérébrale, ainsi que le rôle de 13 nuisances à l'aide d'une matrice emploi-exposition (Navas-Acién et coll., 2002a). L'étude portait sur environ 5 000 gliomes et 2 500 méningiomes. Les élévations de risque de tumeur concernaient des professions assez diverses et différentes chez les hommes et chez les femmes. À partir de la matrice emploi-exposition, une élévation de risque de gliomes de l'ordre de 60 à 70 % était mise en évidence pour les expositions au mercure et à l'arsenic chez les hommes. Un doublement du risque de méningiome chez les hommes exposés au plomb était également observé. Les effectifs étaient trop faibles pour permettre l'étude du rôle de ces substances chez les femmes.

Une étude récente (Rajaraman et coll., 2006) a évalué l'interaction entre l'exposition professionnelle au plomb (recueillie par interrogatoire) et le polymorphisme G177C du gène *ALAD* (*d-AminoLevulinic Acid Dehydratase*). L'étude a porté sur 355 cas de gliomes, 151 cas de méningiomes et 505 témoins hospitaliers. Une augmentation du risque de méningiome avec l'exposition cumulée au plomb a été observée chez les sujets porteurs de l'allèle variant ; ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence compte tenu des faibles effectifs de cas exposés et porteurs de l'allèle variant.

Composés nitrosés

Certains composés N-nitrosés sont connus comme des cancérigènes neurologiques chez l'animal, cependant les arguments chez l'homme ne sont pas tous cohérents. Le Circ a classé le N-nitrosodiéthylamine et le N-nitrosodiméthylamine dans le groupe des cancérigènes probables pour l'homme (2A).

Certains dérivés nitrosés de la guanidine donnent droit en France à une reconnaissance au titre des maladies professionnelles (tableau 85 du régime général), cette disposition ayant été prise en raison de la survenue de glioblastomes chez des personnes manipulant des dérivés de la nitroso-guanidine en laboratoire à des fins de recherche (Preston-Martin et Mack, 1991).

L'exposition de l'homme à ces substances provient principalement de l'alimentation, de l'eau de boisson, du tabagisme, d'expositions professionnelles. Les composés N-nitrosés peuvent apparaître dans l'organisme suite à la transformation des nitrites au contact des amines et amides alimentaires, les nitrites provenant eux-mêmes de la transformation des nitrates, composés naturels contenus notamment dans les légumes verts, et également présents dans les charcuteries et salaisons. L'étude du rôle des composés N-nitrosés dans la survenue des cancers a porté principalement sur les localisations digestives (naso-pharynx, œsophage, estomac, pancréas, côlon). Ces substances ont la capacité de traverser la barrière hématoencéphalique, c'est pourquoi des interrogations existent quant à leur rôle dans la survenue de tumeurs cérébrales. Une méta-analyse de neuf études portant sur le lien entre consommation de charcuterie et survenue de gliomes chez l'adulte a montré une élévation de risque de 1,48 (IC 95 % [1,20-1,83]), en particulier pour le bacon et le jambon (Huncharek et coll., 2003). Cependant, ce résultat ne permet pas d'argumenter la causalité de l'association, compte-tenu notamment du lien entre la consommation de légumes et l'apport d'antioxydants.

Une étude cas-témoins menée dans la région de Los Angeles explorait plus spécifiquement le rôle des composés nitrosés à partir de 272 cas et 272 témoins. L'exposition à ces composés était appréciée par rapport à l'alimentation (consommation de charcuterie), au tabagisme et à l'exposition professionnelle dans l'industrie du caoutchouc et des pneumatiques. Les auteurs mettaient en évidence une légère augmentation du risque de méningiome avec la consommation de charcuterie, n'atteignant pas la significativité statistique. En revanche, le rôle protecteur de suppléments vitaminiques et de la consommation de citron était observé (Preston-Martin et Mack, 1991). Le rôle de l'exposition professionnelle aux composés nitrosés présents sous forme volatile dans l'industrie du caoutchouc a été évoqué dès les années 1960. Ces activités se sont en effet révélées associées à des niveaux élevés en N-nitrosodiméthylamine, N-nitrosodiéthylamine, N-nitrosomorpholine, N-nitrosodiphénylamine. Si ces expositions ont pu être reliées à un excès de cancers de la vessie et de leucémies, en revanche les éléments ont été jugés insuffisants par le Circ en 1982 pour les tumeurs cérébrales. Des analyses complémentaires ont été menées en 1998 à partir de 12 cohortes et d'une cinquantaine d'études cas-témoins (Kogevinas et coll., 1998) et concluaient également à l'absence de cohérence des résultats des différentes études. Une méta-analyse menée en 2005 actualisait ces données et calculait un risque combiné à partir de 20 cohortes disponibles de 0,9 [0,79-1,02] (Borak et coll.,

2005). Il ne semble donc pas possible à ce jour de mettre en cause l'exposition professionnelle au caoutchouc dans la survenue de tumeur cérébrale.

Tabagisme

L'hypothèse d'un effet du tabagisme sur la survenue de tumeurs cérébrales découle notamment de l'observation du rôle cancérigène des dérivés N-nitrosés de la fumée : l'injection intra-veineuse de dérivés N-nitrosés chez le rat induit des gliomes. Il est également suggéré que la nicotine pourrait accroître la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (Hawkins et coll., 2002). Peu d'études ont cependant analysé spécifiquement le rôle du tabagisme sur les tumeurs cérébrales, et pour la plupart elles n'ont pu mettre en évidence d'élévation significative du risque. Zheng ne retrouvait aucune association entre l'existence d'une tumeur cérébrale et le tabagisme présent ou passé (Zheng et coll., 2001b). L'étude de Hurley ne montre qu'une légère élévation du risque de gliome chez les personnes ayant fumé (+ 29 %), exclusivement chez les hommes, sans relation dose-effet (Hurley et coll., 1996). De la même manière, l'étude de Silvera et coll. (2006) met en évidence une légère élévation de risque de gliome. Les résultats sont plus nets dans l'étude de Lee où les hommes atteints de gliomes fumaient deux fois plus fréquemment des cigarettes sans filtre que les témoins (Lee et coll., 1997). Plus récemment, une étude s'est intéressée au rôle du tabagisme passif ou actif dans la survenue des méningiomes et a mis en évidence un doublement du risque pour les deux types de tabagisme, mais uniquement chez les hommes (Phillips et coll., 2005). L'étude de Efird et coll. (2004) à partir d'une cohorte de 133 811 individus inclus dans un programme de santé en Caroline du Nord, et suivis depuis 21 ans, a mis en évidence une élévation du risque de gliome uniquement chez les femmes fumeuses. De plus, une élévation de risque de l'ordre de 3, statistiquement significative, était mise en évidence pour les fumeurs de marijuana.

Colorants

Compte tenu du potentiel cancérigène de certaines amines aromatiques, des interrogations ont été soulevées sur le risque de tumeur cérébrale chez les utilisateurs de teintures pour cheveux. La méta-analyse de Takkouche réalisée en 2005 sur le rôle de l'utilisation de teintures pour cheveux dans la survenue de cancers de diverses localisations a calculé un risque combiné de 1,71 (IC [1,15-2,53]) (Takkouche et coll., 2005) à partir des deux seules études existant alors sur les tumeurs cérébrales, l'une portant sur 78 cas et 289 témoins (Ahlbom et coll., 1986), la seconde sur 228 cas et 247 témoins (Burch et coll., 1987). Deux études récentes apportent des données complémentaires. L'étude de Heineman et coll. (2005) portant sur 112 cas et 215

témoins trouve un risque de 1,7 statistiquement significatif pour les femmes qui ont utilisé des teintures pour cheveux, atteignant 2,4 pour les colorations permanentes, et plus élevé pour les glioblastomes multiformes pour lesquels le risque était de 4,9 [1,6-15,7] chez les femmes ayant utilisé des colorations permanentes pendant plus de vingt années. L'article de Bluhm et coll. (2006) ne retrouve pas cette élévation de risque dans une étude portant sur 489 gliomes, 197 méningiomes, 96 neurinomes et 799 témoins. Cette étude permettait pourtant de distinguer la nature de la coloration : permanente, semi-permanente, temporaire ou graduelle, sa durée et son ancienneté. Une élévation de risque était néanmoins notée pour les utilisatrices de teintures permanentes foncées (contenant une plus forte quantité de p-phénylènediamine) pour des utilisations prolongées (au-delà de 20 ans).

Le faible nombre d'études sur cette question, et le manque de cohérence des résultats ne permet donc pas de conclure formellement sur le rôle des teintures pour cheveux dans la survenue de tumeurs cérébrales.

Autres expositions professionnelles

Certaines autres expositions professionnelles ont fait l'objet d'études, moins nombreuses et moins concluantes.

Colles, solvants, résines

L'étude de Barbone et coll. (1994), bien que fondée sur un faible nombre de cas (N = 11), trouve une élévation du risque de tumeur du système nerveux central chez les ouvriers travaillant à la production de colles et résines époxy. L'élaboration d'une matrice emploi-exposition portant sur les solvants et son application à des certificats de décès de sujets atteints de tumeurs cérébrales a permis de mettre en évidence une association entre les tumeurs astrocytaires et les solvants (Floderus et coll., 1996). Une étude suédoise portant sur 192 gliomes et 192 témoins en Suède a mis en évidence un RR de 2,6 [1,3-5,2] pour les personnes exposées aux solvants (Rodvall et coll., 1996). Au Canada, un questionnaire postal auprès de plus de 1 009 patients atteints de tumeur cérébrale et de 5 039 témoins a recherché le lien avec la profession et avec 18 nuisances chimiques (Pan et coll., 2005). Une élévation de risque était observée pour toutes les nuisances à l'exception des colles et du chlorure de vinyle, mais n'apparaissait significative que pour l'asphalte pour les deux sexes confondus (+29 %) et pour les femmes séparément (+85 %), et pour le benzène chez les hommes uniquement (+56 %).

Chlorure de vinyle

Une méta-analyse récente s'appuie sur deux cohortes multicentriques et six études de plus petites tailles afin d'analyser un lien éventuel entre l'exposition au chlorure de vinyle et la survenue de diverses localisations tumorales

(foie – en particulier angiosarcomes –, poumon, cerveau, sarcomes des tissus mous, cancers hématologiques). Cinq de ces études ont permis de calculer un risque combiné de tumeur cérébrale de 1,26, à la limite de la significativité statistique (IC 95 % [0,98-1,62]) (Boffetta et coll., 2003).

Acrylonitrile

L'acrylonitrile peut conduire au développement de cancers du système nerveux central chez le rat. C'est pourquoi le rôle de l'acrylonitrile dans le développement de tumeurs du système nerveux central chez l'homme a donné lieu à quelques études. Une méta-analyse a été réalisée en 1999 à partir de 12 études regroupant 37 352 ouvriers professionnellement exposés. Le risque combiné était de 1,1 [0,8-1,5], ne permettant pas de conclure à une élévation du risque de tumeur cérébrale chez les personnes professionnellement exposées à l'acrylonitrile (Collins et Acquavella, 1998).

Facteurs de risque infectieux

Les seuls agents infectieux analysés à ce jour et potentiellement impliqués dans l'oncogénèse des gliomes sont les virus. L'essentiel de ces travaux concerne les polyomavirus, au premier rang desquels figure le SV40.

Polyomavirus SV40

Le SV40 du singe appartenant à la famille des polyomavirus est un virus oncogène ; il code pour l'AgT qui inactive deux gènes suppresseurs de tumeur majeurs, *Rb* et *p53* (Butel et Lednický, 1999 ; Saenz-Robles et coll., 2001). Deux autres polyomavirus ont été incriminés, le virus JC (responsable de la leucoencéphalite multifocale progressive) et le virus BK.

Données expérimentales

Le virus JC, proche du SV40, produit des cancers chez le hamster, notamment des épéndymomes et des papillomes des plexus choroïdes (Walker et coll., 1973). Le virus est particulièrement oncogénique lorsque la contamination a lieu chez le hamster nouveau-né (Girardi et coll., 1963).

Données épidémiologiques

Le SV40 a contaminé 10-30 % des lots de vaccins inactivés anti-poliomyélite, injectables (Salk) et atténués (Sabin, voie orale), utilisés aux États-Unis de 1955 à 1962, exposant une population de quelques 30 millions d'individus. La contamination virale est due au fait que ces premiers vaccins étaient cultivés sur cellules de rein du singe rhesus, fréquemment infectés par le virus SV40, et que les particules virales ont résisté au processus d'inactivation.

Une vaste étude cas-témoins (ciblée en fait sur le rôle des téléphones portables, mais dont les données concernant l'antécédent de vaccination anti-poliomyélite ont été exploitées) ne retrouve pas d'augmentation du risque relatif de tumeurs cérébrales chez les sujets vaccinés (Brenner et coll., 2003). Une autre étude, comparant l'incidence de tumeurs cérébrales, épendymomes en particulier, chez des sujets exposés au vaccin contaminé en temps que nouveau-nés (c'est-à-dire nés entre 1956 et 1962), en temps qu'enfants (nés entre 1947 et 1952) ou non exposés (nés après 1963) ne trouve pas non plus d'augmentation du risque relatif (Strickler et coll., 1998). En Suède, où 700 000 personnes ont été exposées dans l'enfance à ce vaccin, aucun impact n'a été observé sur l'incidence des tumeurs cérébrales, épendymomes en particulier (en tenant compte du fait que l'incidence déclarée des tumeurs cérébrales augmente de 9 à 13/100 000 entre 1960 et 1993) (Olin et Giesecke, 1998).

La limitation de ces études tient cependant à plusieurs facteurs : le biais de rappel concernant les vaccinations de la part des patients, le degré de contamination des lots (tous les lots incriminés n'étaient pas contaminés ou l'étaient à des degrés divers), l'exposition au SV40 sous d'autres conditions (le taux de séroprévalence aux États-Unis serait de 2 à 20 % de la population).

Données virologiques

Plusieurs études ont détecté la présence de l'AgT de SV40 dans des tumeurs cérébrales, avec toutefois un taux très variable suivant les études et le type de tumeur (les épendymomes et papillomes des plexus choroïdes (PPC) étant les tumeurs les plus fréquemment citées). Les valeurs s'étendent de 10/20 PPC et 10/11 épendymomes dans l'étude de Berggasel et coll. (1992), 5/6 PPC et 8/11 épendymomes (Martini et coll., 1995), à 3/62 (5 %) épendymomes pour une étude allemande (Reuther et coll., 2001) à 0/33 épendymomes et 0/14 tumeurs des plexus choroïdes pour une étude réalisée en Inde (Engels et coll., 2002). Outre l'origine géographique des patients, la variabilité s'explique par la variété des techniques utilisées (*Southern blot*, immunohistochimie, PCR, cette dernière technique étant plus sensible mais comportant un risque élevé de contamination).

Le taux de positivité dans les tumeurs gliales est généralement inférieur : 3/7 astrocytomes, 5/17 glioblastomes (Martini et coll., 1995), 3/32 glioblastomes (Kouhata et coll., 2001), 14/45 tumeurs astrocytaires (3 AII, 5 AIII, 6 GBM).

De façon analogue, des séquences de virus JC et BK ont été détectées dans les tumeurs cérébrales (9/22) (Caldarelli-Stefano et coll., 2000 ; Boldorini et coll., 2003). Des séquences d'ADN du virus BK étaient également présentes dans le tissu normal (De Mattei et coll., 1995).

Autres virus

Le rôle des autres virus repose sur des arguments encore fragiles (études épidémiologiques non confirmées et parfois conflictuelles entre elles).

Herpès virus

Le rôle du CMV (*Cytomegalovirus*), virus potentiellement oncogénique, a été incriminé dans différents cancers. La présence de protéine IE1-72 a été retrouvée dans 27/27 gliomes de différents grades (Cobbs et coll., 2002) mais ce résultat n'a pas été confirmé par une étude ultérieure (Lau et coll., 2005).

Une étude cas-témoins comparant la séroprévalence pour différents virus du groupe herpès (*Varicella-Zoster-Virus*, *Epstein Barr Virus*, *Herpes Simplex Virus*, *Cytomegalovirus*) a rapporté des résultats panachés et au final peu convaincants (Wrensch et coll., 1997, 2001 et 2005). Il semblerait cependant qu'un niveau élevé d'anticorps (AC) anti-VZV (*Varicella-Zoster-Virus*) soit associé à un effet protecteur pour la survenue de gliomes (OR = 0,4 ; IC 95 % [0,24-0,70]) (Wrensch et coll., 2005).

Virus de la grippe (influenza)

Une association positive (OR = 3,15 ; IC 95 % [1,13-8,77]) a été retrouvée entre l'incidence d'une tumeur cérébrale chez l'enfant et la survenue d'une grippe pendant la grossesse (Linos et coll., 1998). Cette donnée demeure cependant fragile (données d'anamnèse, absence de preuve sérologique, biais de rappels). À noter toutefois qu'une étude britannique retrouve des données comparables pour le virus *influenza* (OR = 3,3 ; IC 95 % [1,5-7,4]) et le virus de la rougeole (OR = 2,1 ; IC 95 % [1,3-3,6]) (Dickinson et coll., 2002).

Arguments indirects (variation saisonnière, *clustering* géographique et temporel)

Une étude hollandaise retrouve un *clustering* géographique et temporel, mais pas d'influence saisonnière, ce qui permet d'invoquer un facteur environnemental (Houben et coll., 2005). Une étude réalisée chez les enfants, dans le Nord-Ouest de l'Angleterre, trouve également un *clustering* géographique et temporel pour les astrocytomes et les épémdymomes, ainsi qu'une influence saisonnière (excès de cas nés à la fin de l'automne et le début de l'hiver) (McNally et coll., 2002). Une autre étude (américaine) trouve une sur-représentation de cas nés en janvier-février et une sous-représentation de cas nés en juillet-août. Ces discordances d'une étude à l'autre rendent bien entendu ces données fragiles.

En résumé, il n'existe pas aujourd'hui d'argument solide pour incriminer le rôle des infections dans l'oncogénèse des tumeurs cérébrales, la piste la plus intéressante étant l'implication potentielle de SV40.

En conclusion, même si un certain nombre de facteurs étiologiques ont été suggérés par les études épidémiologiques menées au cours des dernières décennies (radiations ionisantes et non ionisantes, pesticides, métaux, composés nitrosés, tabagisme, colorants, SV40...), les données actuelles ne permettent généralement pas de conclure définitivement. En effet, les associations ne sont pas constamment mises en évidence dans les différentes études, et lorsqu'elles le sont, le niveau de risque est généralement modéré. La complexité de la mesure des expositions rend difficile la mise en évidence de relation dose-effet. Les mécanismes biologiques ne sont que rarement et partiellement argumentés. Enfin, il est possible que ces facteurs de risque jouent un rôle dans la survenue des tumeurs cérébrales en interaction avec des facteurs individuels (génétiques, antécédents personnels...). Cela a été évoqué, par exemple, concernant les champs électromagnétiques ou les traumatismes crâniens, qui, en modifiant la perméabilité de la barrière hémato-méningée faciliteraient le passage de substances nocives telles que des molécules de pesticides (Navas-Acien et coll., 2002b).

BIBLIOGRAPHIE

AHLBOM A, NAVIER IL, NORELL S, OLIN R, SPANNARE B. Nonoccupational risk indicators for astrocytomas in adults. *Am J Epidemiol* 1986, **124** : 334-337

ANTTILA A, HEIKKILA P, NYKYRI E, KAUPPINEN T, PUKKALA E, et coll. Risk of nervous system cancer among workers exposed to lead. *J Occup Environ Med* 1996, **38** : 131-136

BARBONE F, DELZELL E, AUSTIN H, COLE P. Exposure to epichlorohydrin and central nervous system neoplasms at a resin and dye manufacturing plant. *Arch Environ Health* 1994, **49** : 355-358

BERGSAGEL DJ, FINEGOLD MJ, BUTEL JS, KUPSKY WJ, GARCEA RL. DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumors of childhood. *N Engl J Med* 1992, **326** : 988-993

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

BLAIR A, ZAHM S, PEARCE N, HEINEMAN E, FRAUMENI JJ. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992, **18** : 209-215

BLUHM E, ZAHM S, FINE H, BLACK PM, LOEFFLER JS, et coll. Personal Hair Dye Use and Risks of Glioma, Meningioma, and Acoustic Neuroma among Adults. *Am J Epidemiol* 2006, **165** : 63-71

BOFFETTA P, MATISANE L, MUNDT K, DELL L. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health* 2003, **29** : 220-229

BOLDORINI R, PAGANI E, CAR PG, OMEDEO-ZORINI E, BORGHI E, et coll. Molecular characterisation of JC virus strains detected in human brain tumours. *Pathology* 2003, **35** : 248-253

BORAK J, SLADE MD, RUSSI M. Risks of brain tumors in rubber workers: a metaanalysis. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 294-298

BRENNER AV, LINET MS, SELKER RG, SHAPIRO WR, BLACK PM, et coll. Polio vaccination and risk of brain tumors in adults: no apparent association. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, **12** : 177-178

BURCH JD, CRAIB KJ, CHOI BC, MILLER AB, RISCH HA, HOWE GR. An exploratory case-control study of brain tumors in adults. *J Natl Cancer Inst* 1987, **78** : 601-609

BUTEL JS, LEDNICKY JA. Cell and molecular biology of simian virus 40: implications for human infections and disease. *JNCI* 1999, **91** : 119-134

CALDARELLI-STEFANO R, BOLDORINI R, MONGA G, MERAVIGLIA E, ZORINI EO, FERRANTE P. JC virus in human glial-derived tumors. *Hum Pathol* 2000, **31** : 394-395

CARREON T, BUTLER MA, RUDER AM, WATERS MA, DAVIS-KING KE, et coll. Gliomas and farm pesticide exposure in women: the Upper Midwest Health Study. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 546-551

COBBS CS, HARKINS L, SAMANTA M, GILLESPIE GY, BHARARA S, et coll. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. *Cancer Res* 2002, **62** : 3347-3350

COCCO P, DOSEMECI M, HEINEMAN EF. Brain cancer and occupational exposure to lead. *J Occup Environ Med* 1998, **40** : 937-942

COLLINS JJ, ACQUAVELLA JF. Review and meta-analysis of studies of acrylonitrile workers. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 71-80

CORDIER S, POISSON M, GERIN M, VARIN J, CONSO F, HEMON D. Gliomas and exposure to wood preservatives. *Br J Ind Med* 1988, **45** : 705-709

DE MATTEI M, MARTINI F, CORALLINI A, GEROSA M, SCOTLANDI K, et coll. High incidence of BK virus large-T-antigen-coding sequences in normal human tissues and tumors of different histotypes. *Int J Cancer* 1995, **61** : 756-760

DE ROOS AJ, STEWART PA, LINET MS, HEINEMAN EF, DOSEMECI M, et coll. Occupation and the risk of adult glioma in the United States. *Cancer Causes Control* 2003, **14** : 139-150

DEMERS PA, VAUGHAN TL, SCHOMMER RR. Occupation, socioeconomic status, and brain tumor mortality: a death certificate-based case-control study. *J Occup Med* 1991, **33** : 1001-1006

DICKINSON HO, NYARI TA, PARKER L. Childhood solid tumours in relation to infections in the community in Cumbria during pregnancy and around the time of birth. *Br J Cancer* 2002, **87** : 746-750

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

EFIRD J, FRIEDMAN G, SIDNEY S, KLATSKY A, HABEL LA, et coll. The risk for malignant primary adult-onset glioma in a large, multiethnic, managed-care cohort: cigarette smoking and other lifestyle behaviors. *J Neurooncol* 2004, **58** : 57-69

ENGELS EA, SARKAR C, DANIEL RW, GRAVITT PE, VERMA K, et coll. Absence of simian virus 40 in human brain tumors from northern India. *Int J Cancer* 2002, **101** : 348-352

FLEMING L, GOMEZ-MARIN O, ZHENG D, MA F, LEE D. National Health Interview Survey mortality among US farmers and pesticide applicators. *Am J Ind Med* 2003, **43** : 227-233

FLODERUS B, TORNQVIST S, STENLUND C. Incidence of selected cancers in Swedish railway workers, 1961-79. *Cancer Causes Control* 1994, **5** : 189-194

FLODERUS B, PERSSON T, STENLUND C. Magnetic-field Exposures in the Workplace: Reference Distribution and Exposures in Occupational Groups. *Int J Occup Environ Health* 1996, **2** : 226-238

GIRARDI AJ, SWEET BH, HILLEMANN MR. Factors influencing tumor induction in hamsters by vacuolating virus, SV. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963, **112** : 662-667

GOLD L, DE ROOS A, RAY R, WERNLI K, FITZGIBBONS ED, et coll. Brain tumors and occupational exposures in a cohort of female textile workers in Shanghai, China. *Scand J Work Environ Health* 2006, **32** : 178-184

HARDELL L, HALLQUIST A, MILD KH, CARLBERG M, PAHLSON A, LILJA A. Cellular and cordless telephones and the risk for brain tumours. *Eur J Cancer Prev* 2002, **11** : 377-386

HARDELL L, CARLBERG M, HANSSON MILD K. Use of cellular telephones and brain tumour risk in urban and rural areas. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 390-394

HAWKINS B, BROWN R, DAVIS T. Smoking and ischemic stroke: a role for nicotine? *Trends Pharmacol Sci* 2002, **23** : 78-82

HEINEMAN EF, GAO YT, DOSEMECI M, MCLAUGHLIN JK. Occupational risk factors for brain tumors among women in Shanghai, China. *J Occup Environ Med* 1995, **37** : 288-293

HEINEMAN E, WARD M, MCCOMB R, WEISENBURGER D, ZAHM S. Hair dyes and risk of glioma among Nebraska women. *Cancer Causes Control* 2005, **16** : 857-864

HEPWORTH SJ, SCHOEMAKER MJ, MUIR KR, SWERDLOW AJ, VAN TONGEREN MJ, MCKINNEY PA. Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. *BMJ* 2006, **332** : 883-887

HOUBEN MP, COEBERGH JW, BIRCH JM, TIJSSSEN CC, VAN DUIJN CM, MCNALLY RJ. Space-time clustering patterns of gliomas in The Netherlands suggest an infectious aetiology. *Eur J Cancer* 2005, **41** : 2917-2923

HOURS M, BERNARD M, MONTESTRUCQ L, ARSLAN M, BERGERET A, et coll. Téléphone mobile, risque de tumeurs cérébrales et du nerf vestibuloacoustique : l'étude cas-témoins INTERPHONE en France. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 2007, **55** : 321-332

HUNCHAREK M, KUPELNICK B, WHEELER L. Dietary cured meat and the risk of adult glioma: a meta-analysis of nine observational studies. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2003, **22** : 129-137

HURLEY SF, MCNEIL JJ, DONNAN GA, FORBES A, SALZBERG M, GILES GG. Tobacco smoking and alcohol consumption as risk factors for glioma: a case-control study in Melbourne, Australia. *J Epidemiol Community Health* 1996, **50** : 442-446

INSKIP PD, TARONE RE, HATCH EE, WILCOSKY TC, SHAPIRO W, et coll. Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med* 2001, **344** : 79-86

INTERNATIONAL COMMISSION FOR RADIATION PROTECTION (ICRP). The ICRP database of dose coefficients: workers and members of the public. Amsterdam, Elsevier, 1999

JOHANSEN C, BOICE JJR, MCLAUGHLIN J, OLSEN J. Cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2001, **93** : 203-207

KAPLAN S, ETLIN S, NOVIKOV I, MODAN B. Occupational risks of the development of brain tumors. *Am J Ind Med* 1997, **31** : 15-20

KHEIFETS LI, GILBERT ES, SUSSMAN SS, GUÉNEL P, SAHL JD, SAVITZ DA, THÉRIAULT G. 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, SCHAUB EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. *Am J Ind Med* 1998, **34** : 252-260

KLEINERMAN RA, LINET MS, HATCH EE, TARONE RE, BLACK PM, et coll. Self-reported electrical appliance use and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 136-146

KOGEVINAS M, SALA M, BOFFETTA P, KAZEROUNI N, KROMHOUT H, HOAR-ZAHM S. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 1998, **55** : 1-12

KOUHATA T, FUKUYAMA K, HAGIHARA N, TABUCHI K. Detection of simian virus 40 DNA sequence in human primary glioblastomas multiforme. *J Neurosurg* 2001, **95** : 96-101

LAHKOLA A, TOKOLA K, AUVINEN A. Meta-analysis of mobile phone use and intracranial tumors. *Scand J Work Environ Health* 2006, **32** : 171-177

LAHKOLA A, AUVINEN A, RAITANEN J, SCHOEMAKER MJ, CHRISTENSEN HC, et coll. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *Int J Cancer* 2007, **120** : 1769-1775

LAU SK, CHEN YY, CHEN WG, DIAMOND DJ, MAMELAK AN, et coll. Lack of association of cytomegalovirus with human brain tumors. *Mod Pathol* 2005, **18** : 838-843

LEE M, WRENSCH M, MIKE R. Dietary and tobacco risk factors for adult onset glioma in the San Francisco Bay Area (California, USA). *Cancer Causes Control* 1997, **8** : 13-24

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

LEE W, HOPPIN J, BLAIR A, LUBIN JH, DOSEMECI M, et coll. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004b, **159** : 373-380

LEE WJ, COLT JS, HEINEMAN EF, MCCOMB R, WEISENBURGER DD, LIJINSKY W, WARD MH. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 786-792

LINOS A, KARDARA M, KOSMIDIS H, KATRIOU D, HATZIS C, et coll. Reported influenza in pregnancy and childhood tumour. *Eur J Epidemiol* 1998, **14** : 471-475

LÖNN S, AHLBOM A, HALL P, FEYCHTING M. Swedish Interphone Study Group. Long-term mobile phone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 526-535

MARTINI F, DE MATTEI M, IACCHERI L, LAZZARIN L, BARBANTI-BRODANO G, et coll. Human brain tumors and simian virus 40. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87** : 1331

MCNALLY RJ, CAIRNS DP, EDEN OB, ALEXANDER FE, TAYLOR GM, et coll. An infectious aetiology for childhood brain tumours? Evidence from space-time clustering and seasonality analyses. *Br J Cancer* 2002, **86** : 1070-1077

MILLS P. Correlation analysis of pesticide use data and cancer incidence rates in California counties. *Arch Environ Health* 1998, **53** : 410-413

MOULDER J. Power-frequency fields and cancer. *Crit Rev Biomed Eng* 1998, **26** : 1-116

MUSCAT JE, MALKIN MG, THOMPSON S, SHORE RE, STELLMAN SD, et coll. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *Jama* 2000, **284** : 3001-3007

MUSICCO M, SANT M, MOLINARI S, FILIPPINI G, GATTA G, BERRINO F. A case-control study of brain gliomas and occupational exposure to chemical carcinogens: the risk to farmers. *Am J Epidemiol* 1988, **128** : 778-785

NAVAS-ACIÉN A, POLLÀN M, GUSTAVSSON P, PLATO N. Occupation, exposure to chemicals and risk of gliomas and meningiomas in Sweden. *Am J Ind Med* 2002a, **42** : 214-227

NAVAS-ACIEN A, POLLAN M, GUSTAVSSON P, FLODERUS B, PLATO N, DOSEMECI M. Interactive effect of chemical substances and occupational electromagnetic field exposure on the risk of gliomas and meningiomas in Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002b, **11** : 1678-1683

NICHOLS L, SORAHAN T. Mortality of UK electricity generation and transmission workers, 1973-2002. *Occup Med (Lond)* 2005, **55** : 541-548

OLIN P, GIESECKE J. Potential exposure to SV40 in polio vaccines used in Sweden during 1957: no impact on cancer incidence rates 1960 to 1993. *Dev Biol Stand* 1998, **94** : 227-233

PAN SY, UGNAT AM, MAO Y. Occupational risk factors for brain cancer in Canada. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 704-717

PHILLIPS L, LONGSTRETH WJ, KOEPESELL T, CUSTER B, KUKULL W, VAN BELLE G. Active and passive cigarette smoking and risk of intracranial meningioma. *Neuroepidemiology* 2005, **24** : 117-22

PONCET M, CHEVALIER A, BUMSEL F, LAHON G. Mortality among active workers at EDG-GDF: social and occupational disparities and evolution. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003, **51** : 481-491

PRESTON DL, RON E, YONEHARA S, KOBUE T, FUJII H, et coll. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 1555-1563

PRESTON DL, SHIMIZU Y, PIERCE DA, SUYAMA A, MABUCHI K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003, **160** : 381-407

PRESTON-MARTIN S, MACK W. Gliomas and meningiomas in men in Los Angeles County: investigation of exposures to N-nitroso compounds. *IARC Sci Publ* 1991 : 197-203

RAJARAMAN P, DE ROOS A, STEWART P, LINET MS, FINE HA, et coll. Occupation and risk of meningioma and acoustic neuroma in the United States. *Am J Ind Med* 2004, **45** : 395-407

RAJARAMAN P, STEWART PA, SAMET JM, SCHWARTZ BS, LINET MS, et coll. Lead, genetic susceptibility, and risk of adult brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, **15** : 2514-2520

REIF J, PEARCE N, FRASER J. Occupational risks for brain cancer: a New Zealand cancer registry-based study. *J Occup Med* 1989, **31** : 863-867

REUTHER FJ, LÖHLER J, HERMS J, HUGO HH, SCHINDLER C, et coll. Low incidence of SV40-like sequences in ependymal tumours. *J Pathol* 2001, **195** : 580-585

RODVALL Y, AHLBOM A, SPANNARE B, NISE G. Glioma and occupational exposure in Sweden, a case-control study. *Occup Environ Med* 1996, **53** : 526-537

RON E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003, **85** : 47-59

ROTHMAN KJ. Epidemiological evidence on health risks of cellular telephones. *Lancet* 2000, **356** : 1837-1840

RUDER AM, WATERS MA, BUTLER MA, CARREON T, CALVERT GM, et coll. Brain Cancer Collaborative Study Group. Gliomas and farm pesticide exposure in men: the upper midwest health study. *Arch Environ Health* 2004, **59** : 650-657

SADETZKI S, CHETRIT A, FREEDMAN L, STOVALL M, MODAN B, NOVIKOV I. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res* 2005, **163** : 424-432

SAENZ-ROBLES MT, SULLIVAN CS, PIPAS JM. Transforming functions of Simian Virus 40. *Oncogene* 2001, **20** : 7899-78907

SCHLEHOFER B, KUNZE S, SACHSENHEIMER W, BLETTNER M, NIEHOFF D, WAHRENDORF J. Occupational risk factors for brain tumors: results from a population-based case-control study in Germany. *Cancer Causes Control* 1990, **1** : 209-215

SCHLEHOFER B, HETTINGER I, RYAN P, BLETNER M, PRESTON-MARTIN S, et coll. Occupational risk factors for low grade and high grade glioma: results from an international case control study of adult brain tumours. *Int J Cancer* 2005, **113** : 116-125

SCHOEMAKER MJ, SWERDLOW AJ, AHLBOM A, AUVINEN A, BLAASAAS KG, et coll. Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the Interphone case-control study in five North European countries. *Br J Cancer* 2005, **93** : 842-848

SCHÜZ J, BOHLER E, SCHLEHOFER B, BERG G, SCHLAEFER K, et coll. Radiofrequency electromagnetic fields emitted from base stations of DECT cordless phones and the risk of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany). *Radiat Res* 2006, **166** : 116-119

SILVERA S, MILLER A, ROHAN T. Cigarette smoking and risk of glioma: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2006, **118** : 1848-1851

STRICKLER HD, ROSENBERG PS, DEVESA SS, HERTEL J, FRAUMENI JFJR, GOEDERT JJ. Contamination of poliovirus vaccines with simian virus 40 (1955-1963) and subsequent cancer rates. *Jama* 1998, **279** : 292-295

TAKKOUCHE B, ETMINAN M, MONTES-MARTINEZ A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *Jama* 2005, **293** : 2516-2525

TRAVIER N, GRIDLEY G, BLAIR A, DOSEMEDI M, BOFFETTA P. Cancer incidence among male Swedish veterinarians and other workers of the veterinary industry: a record-linkage study. *Cancer Causes Control* 2003, **14** : 587-593

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

VIEL JF, CHALLIER B, PITARD A, POBEL D. Brain cancer mortality among French farmers: the vineyard pesticide hypothesis. *Arch Environ Health* 1998, **53** : 65-70

VRIJHEID M, CARDIS E, ARMSTRONG BK, AUVINEN A, BERG G, et coll. Validation of short term recall of mobile phone use for the Interphone study. *Occup Environ Med* 2006, **63** : 237-243

WALKER DL, PADGETT BL, ZURHEIN GM, ALBERT AE, MARSH RF. Human papovavirus (JC): induction of brain tumors in hamsters. *Science* 1973, **181** : 674-676

WENDER M, PRUCHNIK-GRABOWSKA D, KOWAL P, TOKARZ E. On the fine structure of the distribution of primary nervous system neoplasms in western Poland. *Neuroepidemiology* 1985, **4** : 39-47

WONG O, RAABE G. critical review of cancer epidemiology in the petroleum industry, with a meta-analysis of a combined database of more than 350,000 workers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000, **32** : 78-98

WRENSCH M, WEINBERG A, WIENCKE J, MASTERS H, MIIKE R, et coll. Does prior infection with varicella-zoster virus influence risk of adult glioma? *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 594-597

WRENSCH M, YOST M, MIIKE R, LEE G, TOUCHSTONE J. Adult glioma in relation to residential power frequency electromagnetic field exposures in the San Francisco Bay area. *Epidemiology* 1999, **10** : 523-527

WRENSCH M, WEINBERG A, WIENCKE J, MIIKE R, BARGER G, KELSEY K. Prevalence of antibodies to four herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol* 2001, **154** : 161-165

WRENSCH M, WEINBERG A, WIENCKE J, MIIKE R, WIEMELS J, et coll. History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 929-938

YONEHARA S, BRENNER AV, KISHIKAWA M, INSKIP PD, PRESTON DL, et coll. Clinical and epidemiologic characteristics of first primary tumors of the central nervous system and related organs among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1958-1995. *Cancer* 2004, **101** : 1644-1654

ZHENG T, CANTOR KP, ZHANG Y, KEIM S, LYNCH CF. Occupational risk factors for brain cancer: a population-based case-control study in Iowa. *J Occup Environ Med* 2001a, **43** : 317-324

ZHENG T, CANTOR K, ZHANG Y, CHIU B, LYNCH C. Risk of brain glioma not associated with cigarette smoking or use of other tobacco products in Iowa. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001b, **10** : 413-414