

9

Effet cancérrogène

En 1980, le groupe d'experts réunis par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a conclu que le plomb et ses dérivés inorganiques étaient potentiellement cancérrogènes pour l'homme (groupe 2B) (IARC, 1980). Ce jugement était principalement fondé sur la connaissance du pouvoir cancérrogène des sels de plomb chez le rat et la souris (rein et gliomes). La plupart des études humaines étaient jugées insuffisamment documentées. Une réactualisation de ces données en 1987 n'a pas modifié le classement au sein du groupe 2B (IARC, 1987). Les chromates et arséniates de plomb sont considérés séparément et classés dans le groupe 1 (cancinogènes pour l'homme). Quant aux composés organiques du plomb, comme le plomb tétraéthyle contenu dans l'essence, ils ne sont pas classifiables comme cancérrogènes et sont donc placés dans le groupe 3.

Etudes expérimentales

Certains composés du plomb exercent une faible activité génotoxique dans les cellules de mammifères, par des mécanismes indirects reposant sur la perturbation de l'activité d'enzymes impliqués dans la synthèse, la réparation ou le maintien de la structure hélicoïdale de l'ADN. En outre, certains composés du plomb peuvent contribuer à un effet cancérigène en agissant au niveau de protéines nucléaires, où ils exerceraient une activité promotrice ou induiraient une stimulation de la prolifération cellulaire (Zelikoff et coll., 1988 ; Fowler et coll., 1994). En particulier, il a été montré que l'ion Pb^{2+} peut, à faible concentration, stimuler l'activité de la protéine kinase C. Cela indiquerait un potentiel co-cancérigène et/ou promoteur (Markovac et Goldstein, 1988a et b). La formation d'inclusions nucléaires composées de protéines acides complexées au Pb^{2+} peut également influencer la croissance et la division cellulaire (Beck, 1992).

Chez le rat Wistar mâle, l'administration orale d'acétate de plomb augmente la formation de tumeurs au niveau des cellules tubulaires, en réponse à une nitrosamine (Hiasa et coll., 1983). Chez le hamster, l'administration intratrachéale d'oxyde de plomb conjointement avec du benzo[a]pyrène exerçait une activité co-cancérigène au niveau pulmonaire (Kobayashi et Okamoto, 1974).

Études épidémiologiques

Depuis 1936, plus de 15 études de mortalité ont été publiées concernant des travailleurs exposés au plomb dans différentes industries (Fu et Boffetta, 1995 pour revue). Dans plusieurs de ces études, les niveaux d'exposition au plomb étaient très élevés, et dépassaient largement les valeurs rencontrées actuellement. Un excès global de mortalité par cancer (particulièrement des cancers bronchiques et de l'estomac) a été mis en évidence dans des cohortes de fondeurs ou de travailleurs d'usines fabriquant des batteries, sans toutefois qu'une relation nette ne puisse être dégagée avec l'intensité ou la durée d'exposition. Au regard des études animales, plusieurs auteurs se sont également attachés à la relation entre plomb et cancer du rein. Outre deux rapports de cas parmi des travailleurs ayant été exposé à de très hauts niveaux de plomb (Baker et coll., 1980 ; Lilis, 1981) les études épidémiologiques ayant examiné cette possible relation ont, dans un premier temps, abouti à des résultats contradictoires (Fu et Boffetta, 1995 pour revue). Les études cas-contrôle n'ont pas démontré d'association cohérente entre un risque accru de cancer et une exposition antérieure au plomb.

Une méta-analyse de toutes les études de cohorte et cas-contrôle publiées jusqu'en 1990 a été menée en 1995 par Fu et Boffetta. Le résultat final montre un risque significativement accru de cancers en général (RR 1,15 ; IC 95 % : 1,05-1,17) ainsi que pour les sites respiratoire (1,24 ; 1,16-1,33), gastrique (1,33 ; 1,18-1,49) et vésical (1,41 ; 1,16-1,71). Le risque relatif pour le cancer du rein était également accru, mais n'atteignait pas le seuil de signification statistique (1,19 ; 0,96-1,48). En restreignant l'analyse aux groupes de travailleurs les plus exposés (fonderies et production de batteries), un risque accru pour les localisations gastriques et pulmonaires était également mis en évidence.

Les auteurs reconnaissaient cependant que leur analyse devait être interprétée avec certaines réserves, car les facteurs de confusion éventuels n'avaient pas toujours pu être pris en compte dans les études considérées et il existait un biais de publication inhérent à toute étude de méta-analyse. La plupart de ces études se caractérisent en effet par une absence d'information précise concernant les expositions antérieures au plomb et, ce qui est plus critique, par la difficulté de préciser l'intervention de facteurs tels que le tabac et le régime alimentaire, alors que le tabagisme est évidemment la cause la plus importante de cancer bronchique. Le risque de cancer gastrique est inversement proportionnel au statut socio-économique, et en relation avec le régime alimentaire et les habitudes tabagiques ainsi qu'avec une infection éventuelle par *Helicobacter pylori*. En outre, il faut tenir compte du fait que les fondeurs et les travailleurs de l'industrie du verre étaient, probablement, également exposés à l'arsenic, au chrome hexavalent ou aux hydrocarbures aromatiques polycycliques : il est difficile d'établir, dans ces conditions, la contribution précise du plomb dans l'excès de cancers respiratoires ou digestifs. Certains auteurs considèrent d'ailleurs que l'origine de l'excès de cancer bronchique présent

chez les fondeurs serait multifactoriel, d'autres composés que le plomb jouant un rôle majeur (Gerhardsson et Nordberg, 1993 ; Lundstrom et coll., 1997). Cette hypothèse pourrait se rapprocher de l'activité co-cancérigène ou promotrice des sels de plomb mise en évidence expérimentalement. Pour ce qui concerne le cancer du rein, l'intervention potentielle de ces facteurs de confusion est probablement moins importante, suggérant de concert avec les observations animales que le plomb peut en cas d'exposition importante être associé au développement de cancers rénaux.

Depuis la revue de Fu et Boffetta, plusieurs autres études ont examiné le risque cancérigène associé à une exposition professionnelle au plomb (tableau 9.1).

Tableau 9.1 : Plomb et cancer en milieu professionnel – Etudes récentes.

Référence	Population	Tous	Morbidity/mortality par type de cancer (IC 95 %)		
			Bronchique	Digestif	Rénal
Anttila et coll., 1995	Finlande 20 700 travailleurs Suivi PbS 1973-1983	—	RR 1,8 (1,1-2,9) si PbS > 200 µg/l OR 2,0 (1,3-3,1) en cas d'exposition concomitante Pb/fumées échappe- ment d'engins	—	—
Gerhardsson et coll., 1995	Suède 664 ouvriers Usine batteries	SMR 1,65 (1,09-2,44) 26 cas	SIR 1,32 (0,49-2,88) SIR 1,22 (0,33-3,13) pour les expositions les plus importantes (< 1969)	SIR 1,84 (0,92-3,29) SIR 2,44 (1,22-4,37) 11 cas pour les expositions les plus importantes (< 1969)	
Lundström et coll., 1997	Suède 3 979 fondeurs (1928 et 1979) 15 ans latence minimum (1958-1987)	SMR 1,2 (1,0-1,5) SIR 1,1 (0,9-1,2) 172 cas	SIR 2,9 (2,1-4,0) 42 cas SIR 3,4 (2,2-5,2) 23 cas pour les ex- positions les plus importantes	SIR 0,8 (0,5-1,1) 31 cas	SIR 0,9 (0,4-1,9) 7 cas
Cocco et coll., 1997	Italie 1 388 fondeurs (1950-1992)	SMR 0,69 (0,58-0,81) 149 cas	SMR 0,62 (0,43-0,86) 35 cas	SMR 0,62 (0,48-0,81) 57 cas	SMR 1,42 (0,46-3,33) 5 cas

IC : intervalle de confiance ; PbS : plombémie ; RR : risque relatif ; OR : odds ratio ; SIR : standardized (cancer) incidence ratio ; SMR : standardized mortality ratio

Anttila et coll. (1995) ont étudié 20 700 travailleurs ayant bénéficié d'un suivi de la plombémie entre 1973 et 1983. La comparaison interne au sein de la cohorte montrait une incidence accrue de cancers, en général, et du système respiratoire, en particulier, chez les sujets dont la plombémie avait dépassé 200 µg/l. Dans une étude cas-contrôle interne, un odds ratio (OR) élevé pour le cancer bronchique a été détecté pour les expositions concomitantes au plomb et aux fumées d'échappement de moteurs. Dans cette même

cohorte, les auteurs ont mis en évidence une augmentation du risque de gliome (OR 11 ; 1,0-630, 7 cas présentant une plombémie (300 µg/l), mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du faible effectif et d'une importante perte d'information dans la constitution de la base de données (Anttila et coll., 1996). Une étude de cohorte limitée portant sur plus de 600 ouvriers d'une fabrique de batteries a montré un excès de mortalité par cancer, en général, et du tractus respiratoire, en particulier (Gerhards-son et coll., 1995). Une autre étude suédoise portant sur près de 4 000 fondeurs de plomb a montré une incidence accrue de cancers pulmonaires, particulièrement parmi les ouvriers les plus intensément exposés (Lundstrom et coll., 1997). La cohorte italienne comportait près de 1 400 fondeurs de plomb (Cocco et coll., 1997). La mortalité par cancer, en général, et par cancer bronchique ou digestif, en particulier, était plus faible qu'attendu. Cependant, la mortalité par pneumoconiose et autres affections respiratoires était accrue d'un facteur 4,5, probablement en rapport avec une exposition à la silice cristalline. L'absence d'un excès de cancer dans cette étude est cependant en contradiction avec les données épidémiologiques indiquant une association entre la silicose et le cancer bronchique. Dès lors, la détection d'un risque accru de cancer bronchique dû à l'exposition au plomb a pu être masquée pour les mêmes raisons, par exemple à cause d'une mauvaise rédaction des certificats de décès. Dans la même cohorte, le risque de maladie génito-urinaire et de cancer du rein augmentait significativement avec la durée d'emploi (6 et 11 fois, respectivement, parmi les fondeurs employés depuis au moins 21 ans).

Une étude effectuée sur plus de 20 000 travailleurs a également suggéré qu'une exposition prolongée au plomb pourrait augmenter le risque de développer un gliome (Anttila et coll., 1996).

En conclusion, une conjonction de données indique qu'une exposition professionnelle au plomb et à ses composés inorganiques pourrait être associée à un risque accru de cancer bronchique et du rein. Il paraît donc logique de considérer ces composés comme cancérogènes pour l'homme. Il n'existe cependant aucune étude ayant examiné la relation entre une exposition au plomb dans la population générale et l'incidence de ces types de cancers.

BIBLIOGRAPHIE

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

ANTTILA A, HEIKKILA P, PUKKALA E, NYKYRI E, KAUPPINEN T, HERNBERG S, HEMMINKI K. Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Health* 1995, 21 : 460-469

- BAKER EL, GOYER RA, FOWLER BA, KHETTRY U, BERNARD DB et coll. Occupational lead exposure, nephropathy, and renal cancer. *Am J Ind Med* 1980, **1** : 139-148
- BECK BD. An update on exposure and effects of lead. *Fund Appl Toxicol* 1992, **18** : 1-16
- COCCO P, HUA F, BOFFETTA P, CARTA P, FLORE C, FLORE V, ONNIS A, PICCHIRI GF, COLIN D. Mortality of Italian lead smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1997, **23** : 15-23
- FU H, BOFFETTA P. Cancer and occupational exposure to inorganic lead compounds : a meta-analysis of published data. *Occup Environ Med* 1995, **52** : 73-81
- GERHARDSSON L, HAGMAR L, RYLANDER L, SKERFVING S. Mortality and cancer incidence among secondary lead smelter workers. *Occup Environ Med* 1995, **52** : 667-672
- GERHARDSSON L, NORDBERG GF. Lung cancer in smelter workers-interactions of metals as indicated by tissue levels. *Scand J Work Environ Health* 1993, **19** : 90-94
- HIASA Y, OHSHIMA M, KITAHORI Y, FUJITA T, YUASA T, MIYASHIRO A. Basic lead acetate : promoting effect on the development of renal tubular cell tumors in rats treated with N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine. *J Natl Cancer Inst* 1983, **70** : 761-765
- IARC. Lead and lead compounds. In : Some Metals and Metallic Compounds, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon : IARC, 1980 : 325-416
- IARC. Lead and lead compounds. In : Overall evaluations of carcinogenicity : An updating of IARC monographs. Volume 1 to 42. Supplement 7, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon : IARC, 1987 : 230-231
- KOBAYASHI N, OKAMOTO T. Effects of lead oxide on the induction of lung tumors in Syrian hamsters. *J Natl Cancer Inst* 1974, **52** : 1605-1610
- LILIS R. Long-term occupational lead exposure, chronic nephropathy, and renal cancer : a case report. *Am J Ind Med* 1981, **2** : 293-297
- LUNDSTROM NG, NORDBERG G, ENGLYST V, GERHARDSSON L, HAGMAR L et coll. Cumulative lead exposure in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1997, **23** : 24-30
- MARKOVAC J, GOLDSTEIN GW. Lead activates protein kinase C in immature rat brain microvessels. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988a, **96** : 14-23
- MARKOVAC J, GOLDSTEIN GW. Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C. *Nature* 1988b, **334** : 71-73
- ZELIKOFF JT, LI JH, HARTWIG A, WANG XW, COSTA M, ROSSMAN TG. Genetic toxicology of lead compounds. *Carcinogenesis* 1988, **9** : 1727-1732