

# Expositions professionnelles et cancer du rein

Période : septembre 2011 à décembre 2011

Mimoza MANIKA\* et Jean-Marc SOULAT\*\*

\* CHU Toulouse Purpan – Service des Maladies Professionnelles et Environnementales (SMPE) – Toulouse

\*\* Inserm – Unité 558 – Toulouse

Mots clés : Cadmium, Cancer du rein, Carcinome du rein, Exposition professionnelle, Facteur de risque, Imprimerie, Métaux lourds, Plomb

Le cancer du rein est une pathologie fréquente à la répartition géographique très hétérogène. Une incidence élevée est observée en Europe, en Amérique du nord et en Australie, pays dans lesquels le cancer du rein fait parti des 10 cancers les plus fréquents. Après une augmentation pendant plusieurs décennies, son incidence tend actuellement à diminuer progressivement; le taux de mortalité standardisé (monde, pour 100 000 personnes-années) chez l'homme est passé de 4,7 (1983-1987) à 4,3 (2003-2007) pour se chiffrer à 4,1 en 2011.

Les principaux facteurs de risques du cancer rénal sont le tabac, l'obésité et les troubles génétiques, mais ont aussi évoqués l'hypertension, les maladies rénales préexistantes, la nutrition...

Le cancer du rein ne figure pas dans les tableaux des maladies professionnelles en France. Cependant, plusieurs études récentes ont recherché des facteurs de risque professionnels ou environnementaux de cancer rénal; elles étaient généralement ciblées sur quelques agents : amiante, arsenic, solvants organiques (en particulier, carburants et trichloréthylène), cadmium et plomb.

## Exposition professionnelle à l'arsenic, au cadmium, au chrome, au plomb et au nickel et carcinome des cellules rénales : une étude cas-témoin en Europe centrale et l'Europe de l'est

Boffetta P, Fontana L, Stewart P, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Janout V, Bencko V, Foretova L, Jinga V, Matveev V, Kollarova H, Ferro G, Chow WH, Rothman N, van Bemmelen D, Karami S, Brennan P, Moore LE. Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma : a case-control study from Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med.* 2011; 68 : 723-728.

### Résumé

Une forte augmentation de l'incidence du cancer rénal a été observée dans certain pays lors des décennies précédentes. La République tchèque a eu en 2002 le taux d'incidence mondial le plus élevé du cancer du rein (23,3/100 000 chez l'homme et 10,4/100 000 chez la femme). Une telle augmentation ne peut s'expliquer par les facteurs de risque connus du cancer du rein que constituent le tabagisme, l'hypertension et la surcharge pondérale. L'exposition professionnelle aux métaux lourds a été associée au risque de développement du cancer du rein. Plusieurs métaux ont des effets cancérigènes certains, probables ou possibles pour l'homme et parmi eux, certains sont associés à un excès de risque de cancer rénal dans des études expérimentales ou épidémiologiques.

Une étude cas-témoin a été conduite dans 4 pays d'Europe centrale et d'Europe de l'Est (République tchèque, Pologne, Roumanie, Russie). Une série de 1097 cas de cancer du rein confirmés histologiquement entre 1999 et 2003 ont été comparés à 1476 témoins issus des mêmes hôpitaux (traités pour une

pathologie sans rapport avec le tabagisme) et appariés sur le lieu de résidence, le sexe et l'âge. Cas et témoins ont été interrogés sur leur tabagisme et leur carrière professionnelle. Les expositions à l'arsenic, au chrome, au nickel, au cadmium et au plomb ont secondairement été évaluées par une équipe pluridisciplinaire (hygiénistes, chimistes et médecins de travail), en distinguant les expositions aux poussières et aux fumées; la fréquence et l'intensité de l'exposition ont été prises en considération. Un modèle de régression logistique non conditionnelle<sup>(1)</sup> a été utilisé initialement pour quantifier l'association entre l'exposition aux métaux et le risque de cancer du rein.

L'OR<sup>(2)</sup> et son intervalle de confiance à 95 % ont été calculés pour chaque agent en comparant les sujets exposés aux témoins. Les données ont été ensuite modélisées. Les variables d'ajustement étaient le sexe, l'âge, le centre hospitalier, ainsi que les facteurs de risque connus de cancer du rein (vie en milieu rural ou urbain, tabagisme, index de masse corporelle, épisodes d'hypertension auto-déclarés).

Une augmentation de risque de cancer du rein a été observée en cas d'exposition au plomb OR = 1,55; IC 95 % = [1,09; 2,21] et au cadmium OR = 1,40; IC 95 % = [0,69; 2,85] tandis qu'aucune augmentation de risque n'a été observée pour les autres métaux étudiés. L'OR est significativement élevé dans la catégorie des sujets les plus fortement exposés au plomb OR = 2,25; IC 95 % = [1,21; 4,19]. Aucune association significative n'a été observée avec l'exposition aux poussières et aux fumées considérées isolément. L'analyse plus détaillée des expositions combinées au cadmium et/ou au plomb ne montre pas d'hétérogénéité entre les centres. Aucune relation durée d'exposition – effet n'a pu être établie pour l'exposition cumulée. La prise en compte d'un délai

minimal de 20 ans à partir du début de l'exposition ne modifie pas les relations observées. L'analyse des données provenant des sujets co-exposés au cadmium et au plomb (13 cas exposés et 8 témoins) montre une élévation du risque sans qu'elle soit significative: l'OR = 2,77; IC 95 % = [1,00; 7,68]. La prise en compte de l'exposition aux autres métaux ne modifie pas sensiblement l'OR estimé pour l'exposition au plomb; après ajustement sur l'exposition au cadmium, l'OR<sub>plomb</sub> = 1,51; IC 95 % = [1,06; 2,14]. En revanche, après ajustement sur l'exposition au plomb, l'OR<sub>cadmium</sub> = 1,27; IC 95 % = [0,71; 2,29].

### Commentaire

Cette publication étudie des métaux dont la cancérogénicité pour l'espèce humaine est au moins possible.

Le nombre élevé de cas et de témoins ainsi que l'évaluation homogène des expositions constituent des points forts de cette étude. Cependant cette évaluation ne s'appuie pas sur des mesures quantitatives de l'intensité d'exposition et elle n'a pas été faite en aveugle.

Parmi les métaux étudiés, les résultats suggèrent une augmentation du risque de développement du cancer du rein associé à l'exposition professionnelle au plomb. La néphrotoxicité du plomb est avérée en exposition aiguë et chronique chez l'Homme et l'animal. Les études antérieurement publiées ont montré un risque élevé pour le cancer du rein sans atteindre le seuil de signification statistique.

L'exposition cumulée au plomb dans cette étude montre un OR significativement élevé dans la catégorie des plus fortes expositions.

L'apport de cette étude sur la cancérogénicité du cadmium reste limité en raison de l'absence de signification statistique de l'excès de risque et de l'interférence de l'exposition concomitante au plomb. Les données d'exposition combinées au plomb et au cadmium manquent de précision. Le recueil rétrospectif des informations et l'utilisation des témoins hospitaliers introduisent des erreurs de classification non-différentielle aboutissant à la sous-estimation de la force de l'association.

Toutefois, ces résultats concordant avec ceux de précédentes études mériteront d'être approfondis et élargis. Le développement et l'utilisation des méthodes analytiques fiables permettront de caractériser de manière précise les expositions.

### Mortalité par cancer chez les travailleurs femmes et hommes exposés professionnellement au plomb inorganique dans l'industrie de l'imprimerie

Ilychova SA, Zaridze DG. Cancer mortality among female and male workers occupationally exposed to inorganic lead in the printing industry. *Occup Environ Med.* 2012; 69: 87-92.

### Résumé

L'étude a été conduite dans 27 imprimeries de Moscou, spécialisées dans la production de journaux et de magazines. Une cohorte de 4,525 ouvriers (1423 hommes et 3102 femmes; encore vivants en

1979) employés pour une période minimum de 2 ans entre 1950 et 1978 à un poste de linotypiste, de typographe ou à la fonte de caractères d'imprimerie (travaux exposant au plomb) a été étudiée rétrospectivement. L'ensemble de la population d'étude a été suivi de 1979 à 2003. 104 sujets soit 2,3 % ont été perdus de vue.

L'exposition au plomb a été classée en 3 catégories selon le type de l'emploi: bas (score 1 – département des linotypes), moyen (score 2 – département de fonte de caractères) et haut (score 3 – département de composition typographique). Un index cumulatif d'exposition au plomb a été calculé. Des expositions cumulatives (unités-an) pour chaque sujet ont été obtenues en multipliant le score respectif avec la durée de travail.

Le SMR<sup>(3)</sup> a été calculés pour chaque cause de décès pour la cohorte entière ainsi que les sous-groupes définis selon l'âge d'embauche, la période de latence, la durée de travail et l'exposition cumulée au plomb. Les données de référence ont été celles de la mortalité de la population de Moscou de 1979 à 2003. La méthode de calcul des intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) est celle décrite par Breslow – Day, calculant l'IC à 95 % basée sur une distribution de Poisson. La mortalité globale observée chez les hommes a été légèrement plus élevée que celle de la population de référence (SMR = 1,04; IC 95 % = [1,00; 1,12]); ce n'était pas le cas chez les femmes (SMR = 0,92; IC 95 % = [0,86; 0,98]). L'excès de risque a été statistiquement significatif chez les typographes (SMR = 1,29; IC 95 % = [1,08; 1,56]) et principalement dû à l'ischémie cardiaque. Tous cancers confondus, aucun excès de risque de cancer statistiquement significatif n'a pu être mis en évidence dans la cohorte totale ou dans les sous-groupes. De même, aucun excès de risque statistiquement significatif de cancer d'une localisation particulière n'a été observé dans l'ensemble de la cohorte ou dans l'un des sous-groupes. Des excès de mortalité ont été trouvés pour le cancer du pancréas et le cancer rénal. L'excès de mortalité par cancer rénal a doublé significativement lorsque l'exposition a dépassé 30 unité-an (9 décès; SMR = 2,12; IC 95 % = [1,10; 4,07]). Egalement, pour la même durée d'exposition cumulée, le risque de cancer du pancréas a significativement augmenté (SMR = 2,32; IC 95 % = 1,46-3,68).

Un risque élevé a été observé dans cette étude pour les cancers du col de l'utérus et des ovaires chez les femmes fortement exposées au plomb mais aucune relation dose-effet n'a pu être établie.

### Commentaire

La cancérogénicité du plomb inorganique est une importante problématique de santé en raison de la double exposition professionnelle et environnementale à ce composé. Malgré les résultats des études expérimentales de cancérogénicité chez l'animal, la relation cancer-plomb chez l'homme n'est pas encore très claire. Les résultats des études épidémiologiques sont souvent limités et influencés par les co-expositions aux autres métaux tels que l'arsenic, le cadmium ou le chrome; d'autre part les cohortes étudiées sont surreprésentées de sujets masculins. L'objectif des auteurs a été d'étudier une population d'hommes et de femmes, sans co-exposition à d'autres substances connues ou suspectés d'être cancérogènes.

Une augmentation significative de la mortalité par le cancer rénal a été observée dans le sous-groupe ayant la plus forte exposition cumulée tout sexe confondu. Cependant le manque de données quantitatives d'exposition ne permet pas de conclure sur une relation dose-effet entre l'exposition professionnelle au plomb et le cancer du rein.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Les publications étudiées évoquent une probable implication de l'exposition professionnelle au plomb dans le développement du cancer du rein sans en apporter de preuve formelle. Les études expérimentales ou chez l'homme ont mis en évidence des excès de risque du cancer du rein associé à des facteurs professionnels ou bien une relation dose-effet sans que le niveau de preuve soit suffisant. De nombreux produits chimiques sont incriminés tels que les métaux, les solvants chlorés, les solvants pétroliers, les pesticides, les HAP<sup>(4)</sup>, les fibres et les poussières.

Les publications étudiées apportent des informations principalement sur la cancérogénicité du plomb. La première étude évalue le développement du cancer du rein et l'exposition professionnelle aux métaux lourds : un excès de risque statistiquement significatif a été trouvé pour l'exposition au plomb. La deuxième étude a montré une augmentation significative de mortalité par le cancer rénal pour des expositions cumulées au plomb. Le classement du plomb par le CIRC<sup>(5)</sup> en groupe 2A (probable cancérogène pour l'homme) est attribué à un excès de risque de cancer gastrique et broncho-pulmonaire, mais la majorité des études ne prennent pas en compte des facteurs de confusion majeurs (certaines co-expositions et surtout, le tabagisme).

Ces travaux, évaluant les expositions professionnelles, sont confrontés aux insuffisances méthodologiques liées à l'estimation de l'exposition, la co-exposition professionnelle et environnementale à plusieurs produits, le tabagisme, des facteurs individuels).

Les études sur l'impact des facteurs professionnels dans le développement du cancer rénal sont à poursuivre. Elles doivent bénéficier des connaissances actuelles, d'une part sur les altérations génétiques impliquées dans cette pathologie et d'autre part sur les mécanismes d'action cancérogène des métaux afin de pouvoir arriver à caractériser de manière fiable les expositions aux substances cancérogènes.

#### Lexique

- (1) Modèle de régression logistique non conditionnelle : modèle de régression binomiale (cas et témoins non appariés).
- (2) OR : Odd ratio (rapport des cotes).
- (3) SMR : ratio standardisé de mortalité.
- (4) HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques.
- (5) CIRC : Centre international de Recherche sur le Cancer.

#### Publications de référence

- Buzio L, Tondel M, De Palma G et al.** Occupational risk factors for renal cell cancer. An Italian case-control study. *Med Lav.* 2002; 93: 303-309.
- Fabiánová E, Szeszenia-Dabrowska N, Kjaerheim K et al.** Occupational cancer in central European countries. *Environ Health Perspect.* 1999; 107: 279-282.
- 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
- InVS** (Institut de veille sanitaire). Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint-Maurice, 2011; 78 p.
- Ji J, Granström C, Hemminki K.** Occupational risk factors for kidney cancer: a cohort study in Sweden. *World J Urol.* 2005; 23: 271-278.
- Karami S, Boffetta P, Rothman N et al.** Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis.* 2008; 29: 1567-1571.
- Karami S, Boffetta P, Stewart PS et al.** Occupational exposure to dusts and risk of renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2011; 104: 1797-1803.
- Levi F, Ferlay J, Galeone C et al.** The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int.* 2008; 101: 949-958.
- Lipworth L, Tarone RE, Lund L et al.** Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer. *Clin Epidemiol.* 2009; 1: 33-43.
- Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK.** The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006; 176: 2353-2358.
- Mathew A, Devesa SS, Fraumeni JF Jr et al.** Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. *Eur J Cancer Prev.* 2002; 11: 171-178.
- McLaughlin JK, Lipworth L.** Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol.* 2000; 27: 115-123.
- Moyad MA.** Review of potential risk factors for kidney (renal cell) cancer. *Semin Urol Oncol.* 2001; 19: 280-293.
- Mundt KA, Birk T, Burch MT.** Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003; 76: 473-491.
- Murai M, Oya M.** Renal cell carcinoma: etiology, incidence and epidemiology. *Curr Opin Urol.* 2004; 14: 229-233.
- Scélo G, Brennan P.** The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2007; 4: 205-217.
- Steenland K, Boffetta P.** Lead and cancer in humans: where are we now? *Am J Ind Med.* 2000; 38: 295-299.

## Revue de la littérature

**Chow WH, Dong LM, Devesa SS.** Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010; 7: 245-257

**Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK.** Renal cell cancer among African Americans: an epidemiologic review. *BMC Cancer.* 2011; 11: 133.

**Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY et al.** The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011; 60: 615-621.

**Weikert S, Ljungberg B.** Contemporary epidemiology of renal cell carcinoma: perspectives of primary prevention. *World J Urol.* 2010; 28: 247-252.

## Autres publications identifiées

**Behrens T, Lyng E, Cree I et al.** Pesticide exposure in farming and forestry and the risk of uveal melanoma. *Cancer Causes Control.* 2012; 23: 141-151.

*Étude menée dans 9 pays européens, évaluant l'exposition professionnelle aux pesticides chez des travailleurs du secteur agricole et forestier et le risque de mélanome de l'uvée. Ne montre pas d'excès de risque.*

**Calvert GM, Ruder AM, Petersen MR.** Mortality and end-stage renal disease incidence among dry cleaning workers. *Occup Environ Med.* 2011; 68: 709-716.

*Étude bien menée avec une bonne méthodologie. Évaluation de la mortalité de maladie rénale en phase terminale chez les travailleurs de nettoyage à sec.*

**Felini M, Johnson E, Precely N et al.** A pilot case-cohort study of liver and pancreatic cancers in poultry workers. *Ann Epidemiol.* 2011; 21: 755-766.

*Étude intéressante sur une exposition professionnelle peu étudiée. Résultats préliminaires de faible puissance statistique.*

**Felini M, Precely N, Shah N et al.** A case-cohort study of lung cancer in poultry and control workers: occupational findings. *Occup Environ Med.* 2012; 69: 191-197

*Étude intéressante sur une exposition professionnelle peu étudiée. Résultats préliminaires de faible puissance statistique.*

## Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Cancer, Kidney cancer, Occupational exposure, Renal cell carcinoma, Risk factor.