



## Cancer

### Approche méthodologique du lien avec l'environnement

Une expertise collective de l'Inserm

.../...

#### ***Génotoxiques versus non génotoxiques : une frontière finalement mince ?***

Un cancérigène génotoxique est une substance qui peut initier un processus de cancer en induisant une augmentation du taux de mutations ou d'anomalies chromosomiques à l'intérieur d'une cellule ou d'un organisme. Les tests d'étude de toxicité *in vitro* et chez l'animal, sont utilisés pour caractériser ces cancérigènes.

Un cancérigène non génotoxique est une substance qui participe au processus de cancérogenèse (stade de promotion ou progression) sans induire d'augmentation du taux de mutations. L'étude du mécanisme d'action dépend des expertises de chaque laboratoire, de la disponibilité et la pertinence des modèles animaux et des modèles cellulaires.

Bien que les mécanismes d'action des deux types de composés apparaissent distincts, des travaux récents relativisent la séparation entre composés génotoxiques et non génotoxiques : de nombreux composés qui ne sont pas génotoxiques, provoquent un stress oxydant pouvant altérer l'ADN et provoquer par ce biais une génotoxicité comme par exemple la dioxine. Pour d'autres composés non génotoxiques, ce sont leurs métabolites qui sont capables de se fixer à l'ADN, comme le benzopyrène par exemple.

#### **Les études sur la relation dose-réponse**

Pour déterminer des priorités d'action, il ne suffit pas d'avoir conclu à l'existence d'un lien de causalité entre une exposition à un agent quelconque et la survenue d'un cancer. Il faut également savoir qui est exposé et à quel niveau. Plus encore, il est nécessaire de connaître l'effet d'une exposition ou d'une dose donnée d'un cancérigène, c'est-à-dire la relation dose-réponse.

#### ***Cancérigènes génotoxiques ou non : des effets dose-réponse différents***

Pour les cancérigènes génotoxiques, les comités internationaux d'experts les plus reconnus, tels que la Commission Internationale de Protection Radiologique, considèrent que ces cancérigènes ont un mode d'action sans seuil. Selon ces comités, toute dose d'un cancérigène génotoxique est responsable d'un excès de risque de cancer. En conséquence, il devient essentiel de connaître l'allure de la relation dose-réponse aux faibles doses. Ce sont en effet à ces doses faibles qu'est en général exposée la majorité de la population. Le problème est que ces effets étant ténus, ils ne sont pas observables. Il s'agit donc d'extrapoler, à partir des données du domaine observable, ce qui est susceptible de se produire dans le domaine non observable. Différents modèles mathématiques d'extrapolation s'ajustent de manière satisfaisante aux données dans le domaine observable. Ils permettent d'estimer la relation dose-réponse en dehors du domaine observable mais cette relation ne peut être validée.

Pour les cancérigènes non génotoxiques, il est admis qu'il existe un seuil de dose, en deçà duquel il n'y a pas d'effet. Il s'agit donc de déterminer quelle est la valeur de ce seuil. Elle peut être parfois déterminée à partir d'études épidémiologiques. Elle est obtenue le plus souvent à partir d'études expérimentales, chez le rongeur par exemple. Il faut donc, dans ce cas, définir la plausibilité de la transposition à l'espèce humaine des données animales. On est ici dans le principe de la décision sous incertitude, à partir de données scientifiquement établies.

Pour les cancérogènes non génotoxiques mais capables d'induire directement des cancers, il est nécessaire d'évaluer si la relation dose-réponse pour ces agents est fonction ou non d'une valeur-seuil. Le cas le plus connu de cancérogène de cette nature est celui de la dioxine. L'agence américaine de protection de l'environnement (EPA) aux Etats-Unis, qui considère la dioxine comme un cancérogène complet estime que cette molécule doit être traitée comme n'ayant pas de seuil d'action. En revanche, la plupart des autres comités internationaux d'experts retiennent comme mécanisme d'action de la dioxine un effet de promotion dans le processus de cancérogenèse, et, par conséquent, estiment qu'il existe un seuil.

5

### ***De la transposition des données d'une population à une autre...***

Quelle est la validité de la transposition des résultats observés sur une population vers une autre, dans le domaine observable ? Par exemple, la relation dose-réponse observée pour le risque de cancer du sein dû aux rayonnements ionisants chez les survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki est-elle valide pour estimer le risque d'une exposition d'une population française à ces mêmes rayonnements 50 ans plus tard ? Il n'y a pas de réponse simple à cette question, mais il est clair que plus on s'éloigne dans le temps et dans l'espace, plus les incertitudes sont importantes.

Bien entendu, le problème est encore plus aigu lorsqu'il faut effectuer des transpositions de l'animal à l'homme, faute de données épidémiologiques. La connaissance du mécanisme d'action et surtout sa conservation d'une espèce à l'autre est dans ce cas un élément important, quoique rarement déterminant.

L'estimation de l'allure de la relation dose-réponse contribue à l'établissement d'une causalité qui permettra de définir des priorités sanitaires d'action, une fois connue la distribution des expositions dans la population cible. Dans tous les cas, il s'agit d'une approche par agent cancérogène et il est en pratique impossible de prendre en compte des expositions multiples.

## **Comment interviennent les facteurs génétiques de susceptibilité au cancer ?**

.../...

6

## **Comment mesurer l'impact des différents facteurs impliqués dans la survenue d'un cancer ?**

Une fois la cancérogénicité d'un agent environnemental établie, la question principale consiste donc à connaître l'impact réel de cet agent sur la survenue de cas de cancer au niveau de la population. En santé publique, la connaissance de cet impact permet de juger de l'intérêt de mesures de prévention visant à réduire ou éliminer l'exposition au cancérogène environnemental dans la population. Cet impact représente donc un élément fondamental permettant de guider les décideurs de santé publique dans l'établissement de priorités dans les politiques de prévention.

Différentes mesures d'impact ont été définies pour évaluer la contribution d'un ou plusieurs facteurs d'exposition de toute nature (environnementaux, comportementaux, alimentaires, médicamenteux...) au développement de nouveaux cas d'une maladie dans la population. Ces mesures dépendent non seulement de la force de l'association entre le facteur d'exposition considéré et la maladie étudiée, mais également de la prévalence de ce facteur dans la population toute entière ou dans différents sous-groupes de cette population.

La mesure d'impact la plus communément utilisée est le risque attribuable (RA), initialement proposé par Levin en 1953 afin de quantifier l'impact du tabagisme sur la survenue du cancer bronchique au niveau d'une population tout entière. Cette mesure d'impact a été progressivement appliquée à tous les types d'exposition et de pathologies.

7

