

Cancer

Michel Gérin, Pierre Band

La référence bibliographique de ce document se lit comme suit:

Gérin M, Band P (2003)

Cancer.

In : Environnement et santé publique - Fondements et pratiques, pp. 669-686.

Gérin M, Gosselin P, Cordier S, Viau C, Quénel P, Dewailly É, rédacteurs.

Edisem / Tec & Doc, Acton Vale / Paris

Note : Ce manuel a été publié en 2003. Les connaissances ont pu évoluer de façon importante depuis sa publication.

Cancer

Michel Gérin, Pierre Band

- 1. Données statistiques**
- 2. Aspects biologiques**
 - 2.1 Définitions
 - 2.2 Développement du cancer
 - 2.3 Croissance tumorale
- 3. Causes du cancer**
 - 3.1 Variabilité
 - 3.2 Estimation des causes de cancer
- 4. Identification et classement des agents cancérigènes**
 - 4.1 Relations structure-activité et tests rapides
 - 4.2 Études chez l'animal de laboratoire
 - 4.3 Études épidémiologiques
 - 4.4 Classification des agents cancérigènes
- 5. Agents cancérigènes de l'environnement**
- 6. Conclusion**

1. DONNÉES STATISTIQUES

Les cancers se classent, après les maladies cardiovasculaires, au deuxième rang des maladies les plus fréquentes des pays industrialisés. Au Canada, les taux d'incidence et de mortalité estimés pour l'année 1999 étaient respectivement de 343 et 152 pour 100 000 chez la femme et de 444 et 228 pour 100 000 chez l'homme; le cancer y est la principale cause d'années potentielles de vie perdues (INCC, 1999). Bien que le cancer puisse affecter tous les tissus, les tissus de revêtement, ou épithéliaux, sont à l'origine d'environ 85 % de tous les cancers chez l'adulte, suivis des tumeurs des organes hématopoïétiques, environ 9 %, et des cancers des tissus de soutien ou sarcomes, moins de 2 %. Chez la femme, les cancers du sein, du poumon, du côlon et du rectum représentent 55 % de tous les cancers; les cancers de la prostate, du poumon, du côlon et du rectum constituent la même proportion chez l'homme (tableau 25.1). À noter que les tumeurs gynécologiques, cancers de l'ovaire, du corps et du col de l'utérus, totalisent 12 % des cancers incidents chez la femme, alors que chez l'homme une proportion similaire est associée à des cancers qui ne sont pas liés au sexe masculin (cancers de la vessie et du rein et lymphomes non hodgkiniens).

On observe d'importantes variations d'incidence du cancer d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre et même à l'intérieur d'un même pays (Muir et Nectoux, 1996). Par exemple, au Japon, le cancer le plus fréquent tant chez la femme que chez l'homme est le cancer de l'estomac; au Canada, l'incidence du cancer du sein présente un gradient d'est en ouest du pays, les taux étant, du point de vue statistique, significativement plus élevés par rapport à la moyenne canadienne à l'Ouest et significativement plus faible à l'Est (Band et coll., 1993). Au niveau mondial, le cancer est la troisième cause de décès (12 %) après les maladies infectieuses et parasitaires, et les maladies de l'appareil circulatoire (OMS, 1998). Les cinq sièges de plus forte incidence sont: poumon, estomac, sein, côlon-rectum et foie, comptant pour près de 50 % des cas pour les deux sexes confondus. Les différences entre les données canadiennes et mondiales reflètent notamment les taux beaucoup plus élevés de sièges comme l'estomac et le foie dans certains pays en développement (OMS, 1998).

2. ASPECTS BIOLOGIQUES

Le cancer représente un ensemble de maladies diverses, caractérisées par une prolifération de cellules anormales, qui envahissent et détruisent les tissus environnants et peuvent essaimer à distance pour donner lieu à des métastases, soit dans l'organe d'origine, soit dans des organes différents. Divers termes spécialisés portant sur le cancer sont définis ci-dessous.

2.1 Définitions

Néoplasme: Le terme, qui signifie «nouvelle formation», s'applique à la fois aux formes bénignes et malignes; le terme «tumeur» est devenu, par l'usage, synonyme de néoplasme.

Néoplasme bénin (tumeur bénigne): Tumeur généralement localisée et n'envahissant pas les tissus environnants; ces tumeurs ne forment pas de métastases. En général, la nomenclature des tumeurs bénignes utilise le suffixe «ome» ajouté au nom du tissu d'où la tumeur prend son origine. Par exemple, une tumeur bénigne d'un tissu glandulaire (*adeno* en grec) prendra le nom d'adénome, une tumeur bénigne d'un tissu fibreux, celui de fibrome.

Néoplasme malin (tumeur maligne, cancer): Tumeur caractérisée par une propension à envahir et à détruire les tissus environnants et à donner lieu à des métastases, c'est-à-dire à de nouveaux foyers néoplasiques, à partir de cellules détachées de la tumeur primitive et qui ont essaimé à distance. La classification anatomopathologique des cancers est complexe et comprend les tumeurs solides, dont les carcinomes et les sarcomes, et les cancers hématopoïétiques.

Carcinome: Cancer des cellules épithéliales. Par exemple, un cancer d'un tissu glandulaire prendra le nom d'adénocarcinome.

Sarcome: Cancer des tissus de soutien (tissu conjonctif, cartilage, os, muscle). En général, la nomenclature de ces cancers utilise le suffixe «sarcome» ajouté au nom du tissu d'où la tumeur prend son origine (fibrosarcome).

Cancer hématopoïétique: Cancer des cellules du système sanguin et immunitaire, aussi appelé lympho-hématopoïétique (leucémies, lymphomes non hodgkiniens, maladie de Hodgkin, myélome multiple).

Tableau 25.1 Incidence et mortalité estimées par sexe pour les principaux sièges de cancer au Canada en 1999 (INCC, 1999)

Siège	HOMMES				FEMMES				
	Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité		
	Taux/ 100 000	%	Taux/ 100 000	%	Taux/ 100 000	%	Taux/ 100 000	%	
Tous cancers	444	100	228	100	Tous cancers	343	100	152	100
Prostate	114	25,0	30	12,3	Sein	105	29,8	28	18,1
Poumon	80	18,1	70	31,4	Poumon	45	13,5	36	22,9
Côlon/rectum	60	13,3	23	10,0	Côlon/rectum	39	12,3	14	10,0
Vessie	22	5,4	7	2,9	Corps utérus	18	5,4	3	2,2
Lymphome NH*	20	4,8	9	3,9	Ovaire	14	4,1	8	5,0
Rein	16	3,5	6	2,5	Lymphome NH*	14	4,2	6	4,0
Cavité buccale	14	3,3	5	2,2	Mélanome	9	2,6	2	1,0
Leucémie	12	2,8	8	3,5	Thyroïde	9	2,4	<1	0,3
Estomac	11	2,6	8	3,6	Pancréas	8	2,5	8	5,4
Mélanome	11	2,8	3	1,4	Col utérus	8	2,4	2	1,4
Pancréas	9	2,2	10	4,4	Rein	8	2,3	3	1,8
Encéphale	8	1,9	5	2,5	Leucémie	7	2,3	4	3,1
Larynx	6	1,6	3	1,3	Cavité buccale	6	1,6	1	1,0
Myélome m.**	6	1,4	4	1,9	Vessie	6	1,6	2	1,5
					Encéphale	6	1,6	4	2,2

* Lymphome non hodgkinien

** Myélome multiple

Cancérogenèse: Processus biologique et moléculaire conduisant au développement du cancer.

Epithélium: Terme associé aux cellules qui recouvrent la surface externe du corps et des cavités internes (notamment tube digestif, bronches, vessie) incluant les glandes à sécrétion externe (sein). Ces cellules reposent sur une membrane basale qui les sépare du tissu sous-jacent et sont souvent en contact direct avec l'environnement extérieur (peau, tube digestif, bronches).

Différenciation: Processus par lequel les cellules, à partir d'une cellule souche indifférenciée, se développent pour finalement acquérir leur pleine maturité, leur plein état de spécificité fonctionnelle au sein de l'organe dont elles font partie, comme le globule rouge (fonction de transporter l'oxygène), la cellule

mammaire (fonction de sécréter du lait). L'absence de différenciation est une caractéristique de nombreuses cellules cancéreuses qui proviendrait de la non-maturation lors de la prolifération à partir d'une cellule souche.

Dysplasie: Formation de cellules anormales que l'on retrouve, entre autres, au cours des diverses étapes de formation des lésions préneoplasiques (dysplasies légères, modérées et sévères du col utérin). Ces lésions dysplasiques peuvent régresser ou progresser vers un cancer.

Proto-oncogènes, oncogènes: Gènes normaux (proto-oncogènes) activés en oncogènes suite à une mutation. Les oncogènes entraînent un dérèglement de la prolifération cellulaire pouvant conduire à l'apparition de cancer.

Gènes répresseurs de tumeur. Gènes qui, à l'état normal, inhibent la prolifération cellulaire, aussi appelés gènes suppresseurs de tumeur et anti-oncogènes. Des mutations de ces gènes lèvent cette inhibition et mènent à une croissance incontrôlée des cellules.

2.2 Développement du cancer

L'histoire naturelle du développement des cancers épithéliaux chez l'humain a été bien documentée grâce à la cytologie, plus particulièrement pour les cancers du col de l'utérus et du poumon. Avant de devenir cancéreuses, les cellules épithéliales traversent une étape prénéoplasique caractérisée par des altérations de structure visibles au microscope (dysplasies); ces changements s'échelonnent sur une longue période et deviennent de plus en plus marqués avec le temps, passant de dysplasies légères à dysplasies modérées puis sévères avant de culminer en cancer *in situ*. Ils deviennent finalement envahissants lorsque les cellules traversent la membrane basale. La recherche des processus de la cancérogenèse a toujours été un domaine d'activité très fertile, avec le développement initial de plusieurs modèles chez l'animal et les progrès plus récents de la biologie moléculaire et de la génétique chez l'humain. Résumons ci-dessous le phénomène selon diverses dimensions: les phases (ou étapes), les gènes et les mécanismes (Vainio et coll., 1992; Barrett, 1992; Pitot et Dragan, 1996).

Phases d'initiation, de promotion et de progression

Les travaux classiques de cancérogenèse chimique expérimentale, notamment sur les cancers de la peau chez la souris, ont d'abord permis de reconnaître deux phases appelées initiation et promotion. À ces deux phases du modèle classique s'est superposée une phase finale de progression. Durant la phase d'initiation, une seule administration d'une substance cancérogène, appelée initiateur, induit une altération cellulaire irréversible, de type mutationnel, programmant pour ainsi dire la cellule à devenir cancéreuse. La majorité des agents cancérogènes sont actifs comme initiateurs. L'irréversibilité de cette altération est révélée lors de la phase de promotion qui correspond à l'expansion clonale des cellules initiées en tumeurs bénignes, sous l'action d'une substance (promoteur) qui n'est pas néces-

sairement cancérogène par elle-même. Plusieurs substances comme la saccharine, le phénobarbital, la 2,3,7,8 tétrachlorodibenzo-p-dioxine, l'œstradiol sont actives durant cette phase. La promotion accélère donc le processus de cancérisation en entraînant une prolifération des cellules initiées. La phase de promotion se distingue de la phase d'initiation par sa réversibilité relative: si on cesse l'administration du promoteur à temps, avant que la cellule ne devienne autonome, son action cesse. Quant à la phase de progression, elle est irréversible et correspond à la transformation maligne des tumeurs bénignes ou foyers de cellules prénéoplasiques formés durant la phase de promotion. L'arsenic et le benzène sont des exemples de substances dont on a postulé l'action spécifique durant cette phase. Ces trois phases étant définies de manière opérationnelle chez l'animal, on reconnaît que chacune recouvre en réalité plusieurs événements ou étapes biologiques. Les progrès récents en biologie moléculaire ont permis de documenter certains des mécanismes sous-jacents à ces événements.

Mécanismes de la cancérogenèse

Gènes critiques

Les chromosomes contiennent l'information génétique. Chaque gène est hérité en deux copies, provenant l'une du père et l'autre de la mère, situées au même endroit sur chacune des copies d'une même paire de chromosomes. Les changements moléculaires qui conduisent à la cancérisation d'une cellule affectent des segments critiques de certains gènes présents dans toutes les cellules, les proto-oncogènes et les gènes répresseurs de tumeurs qui, à l'état normal, jouent un rôle important dans le contrôle de la prolifération cellulaire (*voir définitions ci-dessus*). Un dérèglement des fonctions normales de ces gènes par l'activation des proto-oncogènes en oncogènes et l'inactivation des gènes répresseurs perturbent la croissance et la différenciation cellulaires et mènent à une prolifération cellulaire incontrôlée. D'autres types de gènes sont également impliqués dans le développement du cancer, notamment concernant la régulation de l'apoptose et la réparation de l'ADN, ainsi que la reconnaissance intercellulaire et la métastase. C'est l'accumulation dans le temps d'altérations à divers gènes qui conduit à l'émergence d'un cancer et à sa progression en

lésion de plus en plus autonome et agressive. On estime au minimum à une demi-douzaine le nombre de gènes altérés dans les cancers humains chez l'adulte.

Mécanismes génétiques et épigénétiques

On distingue traditionnellement deux classes de mécanismes d'action pour les substances cancérogènes: 1) mécanisme génotoxique (ou génétique) lorsqu'une altération de l'information codée dans l'ADN est impliquée, résultant en des mutations géniques (mutagenèse) ou chromosomiques structurales (clastogenèse) dans les gènes critiques, et 2) mécanisme épigénétique sans cette interaction directe. Les substances génotoxiques sont actives dans les tests rapides correspondants. Le cas classique est celui d'une substance naturellement électrophile (c'est-à-dire comportant des sites appauvris en électrons, par exemple les atomes de carbone de l'oxyde d'éthylène) ou devenue électrophile par biotransformation (par exemple, le benzo(a)pyrène transformé en diol-époxyde), qui se lie de façon covalente avec l'ADN, riche en sites nucléophiles. Si cette altération qui n'est pas létale n'est pas réparée ou est mal réparée, alors, après division cellulaire, elle peut se manifester sous la forme d'une mutation. Les substances épigénétiques quant à elles sont, par définition, inactives dans les tests de génotoxicité et agissent plutôt sur la prolifération cellulaire. La prolifération augmente la probabilité qu'une altération de l'ADN soit fixée, avant réparation, sous forme d'une mutation. La prolifération provoque d'autre part l'expansion clonale sélective des cellules mutées, à cause notamment du dérèglement des gènes contrôlant leur prolifération et leur acquisition de mutations additionnelles. Plusieurs mécanismes de prolifération induite par des substances sont possibles. Ainsi, la toxicité cellulaire nécrotique de plusieurs substances (tétrachlorure de carbone) résulte en une prolifération régénératrice; l'action mitogène (division cellulaire accrue) d'autres substances (butylhydroxytoluène) mène également à une prolifération cellulaire. De façon similaire, la stimulation hormonale favorise la prolifération cellulaire par la liaison à un récepteur spécifique et joue un rôle important en cancérogenèse. D'autres mécanismes épigénétiques incluent les interférences avec la communication intercellulaire (facilitant l'invasion cellulaire dans la phase de progression) et les perturbations à la méthyl-

lation de l'ADN (pouvant altérer héréditairement le phénotype cellulaire). Dans le cas d'un mécanisme épigénétique, il faut considérer la possibilité de l'existence d'un seuil (dose minimale pour le développement du cancer). Il se peut aussi que des effets observés chez certaines espèces ne soient pas extrapolables à l'humain (section 4.4).

On peut relier sommairement ces deux types de mécanisme, génotoxique et épigénétique, aux phases d'initiation et de promotion respectivement, les mécanismes de la phase de progression étant moins bien connus. Cependant, bien qu'il soit crucial d'approfondir les bases biologiques de la cancérogenèse, il faut reconnaître les limites et les difficultés de la classification des substances elles-mêmes selon les phases (initiateur, promoteur et «progresseur») ou les mécanismes (cancérogène génotoxique ou épigénétique). En effet, de nombreux cancérogènes agissent de façon complète, ou à divers niveaux dans des tissus différents ou à des doses diverses. Par exemple, les fibres d'amiantes peuvent agir dans les diverses phases aussi bien par des mécanismes génétiques qu'épigénétiques. Il n'y a pas d'agent exclusivement initiateur, ou progresseur; quant aux promoteurs, ils sont souvent aussi des cancérogènes complets. Ceci pourrait être lié, en partie, à l'occurrence spontanée de cellules initiées, causée principalement par le stress oxydatif endogène. Il peut y avoir également promotion et progression spontanées. Chez l'humain, l'alimentation et l'exposition à de faibles niveaux d'agents cancérogènes environnementaux ubiquitaires autorisent plusieurs possibilités d'effets biologiques de base pouvant influencer la cancérogenèse à divers niveaux et rendant complexe l'étude des étapes et des mécanismes associés à l'exposition à une substance donnée. En conclusion, la cancérogenèse est un processus impliquant plusieurs étapes, plusieurs gènes et des mécanismes tant génétiques qu'épigénétiques. La connaissance de ces processus est cependant d'une grande importance, que ce soit pour la prévention (analyse du risque associé aux substances cancérogènes) ou pour le traitement des cancers (thérapie génique).

2.3 Croissance tumorale

Une fois la première cellule cancéreuse établie et prête à proliférer dans les tissus, comment la tumeur se développe-t-elle? Les résultats d'études expérimentales et cliniques entreprises au cours des dernières décennies ont apporté bien des éclaircissements sur ce sujet. Nous en ferons ressortir, de façon très schématique et au détriment de l'exactitude, les concepts essentiels qui en découlent, concepts qui aujourd'hui sous-tendent le dépistage et le traitement de la maladie cancéreuse. La prolifération cellulaire procède par doublement: lorsqu'une cellule se divise, elle donne naissance à deux cellules-filles. Après « \times » doublements, le nombre de cellules atteint 2^x . Donc, après 3 doublements on obtient 8 cellules filles; 10 doublements donneraient lieu à environ 1000 cellules et ainsi de suite. Or, généralement parlant, et mis à part le dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus et le dépistage par mammographie du cancer du sein, la limite de détection des cancers se situe autour du 30^e doublement lorsque la masse tumorale atteint un volume d'un centimètre de diamètre environ. Au 40^e doublement, le volume atteint environ 10 centimètres de diamètre, la tumeur pèse environ un kilogramme et correspond à la masse critique pour l'être humain. En effet, le décès par cancer survient autour du 40^e doublement, souvent plus tôt, parfois un peu plus tard. Lorsqu'une tumeur est diagnostiquée, elle a déjà parcouru une longue période de son existence dans un état cliniquement silencieux au cours duquel la probabilité que des métastases se soient développées est élevée. Quelques doublements de plus conduisent au décès. Ces constatations ont donné l'essor aux traitements dits «adjuvants» qui consistent à traiter les cancers par des moyens systémiques une fois la tumeur primitive réséquée, afin d'éradiquer les micrométastases qui auraient pu se former lors de l'évolution préclinique de la tumeur.

3. CAUSES DU CANCER

3.1 Variabilité

Lorsque l'on compare l'incidence du cancer dans les diverses régions du monde, il est frappant d'en constater l'énorme variabilité, les rapports d'incidence variant de 6 à 40 fois pour la plupart des

sièges de cancer selon les pays ou communautés les plus et les moins touchés. Des rapports de plus de 100 sont observés pour des sièges comme la peau, l'œsophage, le foie et le pénis (Doll et Peto, 1981). Une autre observation saisissante concerne les changements d'incidence et de mortalité de populations génétiquement homogènes lors d'émigrations (Thomas et Karagas, 1996). De façon générale, les taux se modifient progressivement avec le passage du temps et des générations pour se rapprocher des taux de la région d'adoption. Ainsi, les cancers de l'estomac, très élevés chez les Japonais de naissance, diminuent chez ceux qui ont émigré aux États-Unis, encore plus chez leurs descendants, pour se rapprocher des taux des Américains de race blanche. De plus, de façon générale, on observe des changements d'incidence avec le temps pour de nombreux sièges. Ces diverses observations, combinées au fait que de nombreuses circonstances ont progressivement été décelées comme cancérogènes chez l'humain ou chez l'animal, ont permis de mettre en évidence la prédominance des facteurs extrinsèques sur les facteurs génétiques dans l'apparition du cancer.

3.2 Estimation des causes de cancer

Plusieurs auteurs ont abordé de façon détaillée l'évaluation des causes de cancer dans les pays industrialisés (Doll et Peto, 1981; Tomatis, 1990; Ames et coll., 1995; Harvard Center for Cancer Prevention, 1995). Le tableau 25.2 présente des estimés chiffrés de l'importance relative (en %) des diverses causes de mortalité par cancer aux États-Unis. Ces nombres, nécessairement approximatifs et parfois contestés, donnent néanmoins un ordre de grandeur qui reste valable et permet de relativiser les divers facteurs en jeu pour la plupart des pays industrialisés. Le résumé ci-dessous vise en premier les habitudes de vie, puis les facteurs à composante environnementale (Doll et Peto, 1981; Tomatis, 1990; Harvard Center for Cancer Prevention, 1995; Trichopoulos et coll., 1996; Willet et coll., 1996).

Alimentation, sédentarité, obésité

Les habitudes alimentaires (types d'aliments, préparation, stockage), très variables selon les pays, semblent avoir une importance déterminante, bien que difficile à chiffrer de façon précise. Les sièges les plus impliqués seraient le côlon, le rectum et la prostate (graisses animales

Tableau 25.2 Pourcentages estimés des décès par cancer imputables à divers facteurs aux États-Unis

Facteur	Estimation (%) selon Doll et Peto (1981)	Estimation (%) selon le Harvard Center for Cancer Prevention (1996)
Alimentation	35(10-70)	30*
Tabac	30 (25-40)	30
Agents infectieux	10(1-?)	5
Facteurs liés à la reproduction	7(1-13)**	3
Sédentarité	-	5
Histoire familiale de cancer	-	5
Facteurs périnataux et de croissance	-	5
Activité professionnelle	4 (2-8)	5
Alcool	3 (2-4)	3
Statut socio-économique	-	3
Facteurs géophysiques (radiations ionisantes, UV)	3 (2-4)	2
Pollution (air, eau)	2(1-5)	2
Médicaments et traitements médicaux	1 (0.5-3)	1
Additifs alimentaires	< 1 (-5-2)	1***
Produits industriels de consommation	< 1 (<1-2)	-

* Obésité incluse

** Habitudes sexuelles incluses

*** Sel et contaminants alimentaires inclus

saturées, viande rouge), l'estomac et le nasopharynx (sel et préservation au sel) et le foie (aflatoxines). La consommation adéquate de fruits et de légumes diminue de façon importante l'incidence de plusieurs cancers. Le rôle protecteur de la supplémentation en certaines vitamines est encore controversé. La suralimentation durant l'enfance menant à une croissance excessive serait associée aux cancers du sein et de la prostate. L'obésité à l'âge adulte est associée aux cancers du côlon et du sein, tandis que l'activité physique protégerait de ces mêmes cancers.

Tabac

La consommation d'un paquet de cigarettes par jour pendant 30 ans augmenterait d'environ 20 fois le risque du cancer du poumon. Les autres sièges de cancer associés à la consommation de tabac sont la bouche, le pharynx, le larynx, l'œsophage, le rein, le pancréas et la vessie. Au total, le tabac contribue à près d'un tiers des décès par cancer aux États-Unis. Les autres habitudes reliées au tabac (pipe, cigare, chique) sont également cancérigènes. Notons, par exemple, la forte incidence de cancers buccaux chez les consommateurs de chique de tabac et de bétel. Il est maintenant généralement admis que l'exposition

passive à la fumée de tabac est associée à un risque accru de cancer pulmonaire (encadré 25.1).

Reproduction et habitudes sexuelles

La fréquence du cancer du sein est augmentée par une apparition précoce des premières règles, par une première grossesse et une ménopause tardives. Les cancers des ovaires, du sein et de l'endomètre sont fortement associés, de façon négative, à la parité (nombre de grossesses), le tout vraisemblablement par des processus hormonaux. Quant au cancer du col de l'utérus, il augmente avec le nombre de partenaires sexuels; les *Papillomavirus* humains seraient en cause.

Alcool

La consommation d'alcool a été associée de façon causale avec des cancers de la bouche, de l'œsophage, du pharynx, du larynx et du foie. Les cancers des voies aérodigestives supérieures se manifestent surtout chez les fumeurs. Le cancer du sein serait aussi associé à la consommation d'alcool.

Infections

Des infections sont associées au cancer du foie (hépatites B et C), au lymphome de Burkitt, au

Encadré 25.1 Tabagisme passif et cancer

En 1981, Hirayama publiait les résultats d'une étude indiquant un risque de cancer pulmonaire chez les femmes non fumeuses mariées à des fumeurs (Hirayama, 1981). Depuis cette observation, de nombreuses études sur les méfaits de l'exposition environnementale à la fumée du tabac ou tabagisme passif ont été entreprises à travers le monde et ont fait l'objet de revues et d'éditoriaux (Trédaniel et coll., 1994; Hackshaw et coll., 1997; Boffetta et coll., 1998; Blot et McLaughlin, 1998).

Bien que, considérés dans leur ensemble, les résultats de ces études suggèrent un risque modeste lié au tabagisme passif, plusieurs critiques ont été émises dont les principales concernent les erreurs de classement du statut de fumeur et de non-fumeur; le manque, du moins pour certaines études, de données quantitatives d'exposition et d'information sur les facteurs confondants, facteurs nutritionnels et professionnels en particulier; les biais de publication, c'est-à-dire la tendance à ne rapporter et à ne publier que les études montrant des associations positives.

Il semblerait, à la lumière des analyses et des résultats récents, que la plupart de ces critiques soient non fondées, et qu'il serait peu probable que les biais et les facteurs confondants expliquent les relations observées (Hackshaw et coll., 1997; Boffetta et coll., 1998; Blot et McLaughlin, 1998). En fait, plusieurs arguments appuient l'association entre tabagisme passif et cancer du poumon. Les résultats des études sur le tabagisme passif à travers le monde sont cohérents, les risques relatifs étant similaires d'un pays ou d'un continent à l'autre; la plausibilité biologique est convaincante: le tabac est un cancérigène pulmonaire dont la relation dose-effet est démontrée; de plus, une relation directe entre la durée d'exposition et le risque de cancer pulmonaire lié au tabagisme passif a également été documentée tant pour l'exposition à la fumée environnementale à domicile qu'en milieu de travail (Hackshaw et coll., 1997; Boffetta et coll., 1998; Wells, 1998); les concentrations de cancérigènes dans le courant secondaire («*sidestream smoke*») sont considérablement supérieures à celles du courant principal («*mainstream smoke*»); les niveaux urinaires de cotinine, un métabolite de la nicotine, chez les non-fumeurs exposés au tabagisme passif correspondent au niveau de l'exposition environnementale à la fumée de tabac; des adduits de cancérigènes présents dans la fumée de tabac sont détectés chez les non-fumeurs exposés au tabagisme passif. L'ensemble des données épidémiologiques et biochimiques conforte donc la conclusion que l'exposition involontaire à la fumée de cigarette entraîne un risque significatif de cancer du poumon chez les non-fumeurs. Ce risque est faible, avec un excès de l'ordre de 20 %, mais extrêmement significatif, compte tenu du grand nombre de personnes exposées. Ainsi, au Canada, il a été estimé que l'exposition involontaire à la fumée de tabac aurait causé en 1985 environ 330 cas de cancer du poumon (Wigle et coll., 1987). Ces constatations ont un impact important en santé publique, en milieu du travail et sur la législation interdisant de fumer dans les endroits publics.

Toutefois, une analyse statistique récente des études épidémiologiques (Copas et Shi, 2000) conclut à la possibilité de biais de publication dont l'effet diminuerait de façon importante les risques relatifs estimés. Le débat n'est donc pas clos.

lymphome de Hodgkin et au carcinome du nasopharynx (virus d'Epstein-Barr), aux cancers du côlon et de la vessie (schistosomiase), à des cancers hépato-biliaires (*Opisthorchis viverrini* et *Clonorchis sinensis*), à des cancer de l'estomac (*Helicobacter pylori*) et probablement au cancer du col de l'utérus (*Papillomavirus* humains). Le VIH est associé, de façon non nécessairement causale, avec le sarcome de Kaposi et le lymphome non hodgkinien. Les bactéries endogènes pourraient jouer un rôle dans la transformation de nitrates en nitrites et leur conversion en nitrosamines cancérigènes. Au total, les agents infectieux pourraient contribuer à 15 % des décès par cancer au niveau mondial, contre environ 5 % dans les seuls pays développés.

Traitements et produits médicaux

Les rayonnements ionisants de nature diagnostique (rayons X) contribueraient à des excès de cancer, notamment de la moelle osseuse. La thérapie post-ménopausique aux oestrogènes serait reliée au cancer de l'endomètre et au cancer du sein. Quant aux contraceptifs oraux combinés, s'ils sont associés à certains cancers (sein, col de l'utérus, foie), ils ont également un effet protecteur sur d'autres (endomètre, ovaire). L'apparition de seconds cancers suite à la chimiothérapie et à l'hormonothérapie a été bien documentée. Le tamoxifène, un antiestrogène largement utilisé en hormonothérapie du cancer du sein, augmenterait le risque de cancer de l'endomètre. Plusieurs autres médicaments, anti-

cancéreux ou pas, ont été recensés comme cancérogènes par le programme des monographies du CIRC décrit plus loin (section 4.4).

Facteurs géophysiques (rayonnements ultraviolets et ionisants) et champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence

Alors que nul ne peut échapper au rayonnement cosmique (rayonnement ionisant, donc cancérogène), l'exposition au rayonnement solaire et au radon est, au moins partiellement, maîtrisable. Le rayonnement solaire (avec sa forte composante UV) est associé à des carcinomes, très fréquents sur les parties du corps exposées mais de bon pronostic, ainsi qu'à des mélanomes de la peau et des cancers de la lèvre. Notons en passant que des mélanomes sont également et probablement causés par les lampes UV de bronzage. Dans certaines zones géographiques, les habitations sont contaminées par du radon, un gaz radioactifs'infiltrant du sous-sol rocheux. Par des méthodes indirectes, certains ont estimé qu'environ 15 000 décès annuels par cancer du poumon par an (soit 10 % de ces décès), à 80 % chez des fumeurs, pourraient être associés à cette exposition aux États-Unis (NRC, 1999). En ce qui concerne les champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence (50-60Hz), associés au réseau électrique, le CIRC (*voir section 4.4*) a classé en juin 2001 la composante champ magnétique comme peut-être cancérogène pour l'humain (groupe 2B) et la composante champ électrique, comme non classable (groupe 3). Il reste donc beaucoup d'incertitude sur les effets réels de ces champs.

Pollution de l'air et de l'eau

Divers polluants rencontrés dans l'air ambiant (amiante, benzène, hydrocarbures aromatiques polycycliques, formaldéhyde) et dans l'eau potable (amiante, arsenic, chloroforme) sont des cancérogènes pour l'humain ou l'animal. Il semble bien que la pollution de l'air en milieu urbain serait associée à des excès de cancers pulmonaire, surtout chez les fumeurs, bien que la quantification de l'effet soit difficile (environ 1 % des cancers du poumon aux États-Unis). L'émission dans l'air de substances appauvrissant la couche d'ozone stratosphérique (chloro- et hydrochlorofluorocarbures) entraînerait indirectement un accroissement des cancers cutanés relié aux doses accrues de rayonnement UV dans les zones géographiques affectées.

En ce qui concerne l'eau potable, une méta-analyse de diverses études épidémiologiques associe des excès de cancer de la vessie et du rectum à la consommation d'eau de surface chlorée, donc contaminée par divers composés organiques halogènes, sans cependant qu'une relation causale puisse être affirmée en l'état actuel des connaissances (Morris et coll., 1992). Il n'y a pas d'étude épidémiologique associant la fluoration de l'eau au développement de cancers.

L'arsenic, présent naturellement en fortes concentrations dans les eaux de consommation de certaines régions du monde (Taïwan, Amérique du Sud, Mexique, États-Unis), causerait d'importants excès de cancers, notamment de la peau, du poumon et de la vessie (IPCS, 2000). Les populations du Bengale occidental et du Bangladesh s'approvisionnant en eaux ainsi naturellement polluées, souvent en substitution des eaux de surfaces biologiquement contaminées, seraient particulièrement exposées.

Activité professionnelle

Doll et Peto (1981) ont évalué à 4 % environ (de 2 à 8 %) la part des décès par cancer associés à l'activité professionnelle aux États-Unis. La revue d'une trentaine d'études provenant de plusieurs pays indique des risques attribuables de 3 à 40 % pour le cancer du poumon et de 0 à 24 % pour le cancer de la vessie, chez les hommes seulement (Vineis et Simonato, 1991). À Montréal, Siemiatycki et coll. (1991) rapportent des valeurs de 8 à 20 % (selon la méthode de calcul) pour le risque attribuable aux expositions professionnelles pour le cancer du poumon chez l'homme. Cette estimation coïncide assez bien avec les 10 ou 15 % proposés dans diverses études nord-américaines, sans compter les autres sièges de cancer également associés au travail, notamment la vessie et le sang. Il faut remarquer que la grande majorité des cancérogènes certains ou probables rapportés au tableau 25.3 ont été mis en évidence dans des études épidémiologiques en milieu de travail.

Une discussion plus détaillée sur la part relative de l'environnement comme cause de cancer apparaît dans l'encadré 25.2.

Encadré 25.2 Environnement et cancer: impact et tendances*

L'impact de l'environnement sur le développement du cancer chez l'humain est un vieux sujet de débats, toujours à l'ordre du jour (Dinse et coll., 1999). La partie la plus ancienne de la controverse repose sur de premières mésententes quant à la définition du mot «environnement». Pris dans le sens très (trop) général des facteurs extrinsèques à la biologie de l'individu, l'environnement inclut alors l'ensemble des facteurs non génétiques dont le poids a été évalué à environ 80 % de l'ensemble des cancers aux États-Unis, représentant en quelque sorte la proportion des cancers qui pourraient en théorie être évitables (Doll et Peto, 1981). Ce genre d'estimation a été mal interprété et largement diffusé dans l'opinion publique comme signifiant que les produits toxiques industriels retrouvés dans l'environnement de la population générale (air, eau et aliments) étaient la cause principale du cancer. En réalité, les diverses estimations sur l'impact de ces types de pollution (Doll et Peto, 1981; Harvard Center for Cancer Prevention, 1996) les placent à quelques pour cent «seulement» de l'ensemble des cancers, le rôle extrinsèque principal étant joué par les habitudes de vie, comme le tabagisme et la diète. Toutefois, divers autres facteurs peuvent venir se rajouter à cette première contribution environnementale qu'est la pollution industrielle, notamment les agents cancérigènes en milieu de travail, le tabagisme passif, le radon résidentiel et le rayonnement UV naturel, dans la mesure où l'exposition à ces facteurs ne fait généralement pas l'objet de choix individuels, mais peut faire l'objet de mesures de prévention ou de protection. Cette définition plus englobante de l'environnement, celle généralement admise en santé publique, est associée à une part plus importante des causes du cancer, proche de 10 % dans les pays industrialisés. Il faut cependant rappeler la base incertaine des estimations de risque attribuable qui font que l'on ne peut conférer qu'une valeur relative à ces impacts chiffrés.

Le débat plus récent, et fort complexe, porte sur les augmentations ou diminutions temporelles des taux d'incidence et de mortalité, globalement, et pour divers sièges de cancer, tendances interprétées diversement et attribuées à des causes variées (Dinse et coll., 1999). Alors qu'on s'accorde sur le fait que la mortalité globale par cancer a augmenté régulièrement ces 30 dernières années dans les pays industrialisés (Davis et coll., 1994; Devesa et coll., 1995), et notamment pour les cancers des poumons, du sein et de la prostate, pour se stabiliser et commencer, toujours globalement, à régresser aux États-Unis (Cole et Rodu, 1996), on peut expliquer en partie ces tendances par l'influence prépondérante du tabagisme et de son évolution ainsi que par les progrès dans le traitement des tumeurs de divers sièges. Quant aux données sur l'incidence, elles montrent de façon globale une augmentation pour l'ensemble des groupes d'âge (Davis et coll., 1994; Devesa et coll., 1995), notamment des leucémies, des tumeurs cérébrales et du système nerveux chez les enfants, des cancers de la peau, des testicules et lymphomes non hodkiniens chez le groupe jeunes-âge moyen, des cancers de la prostate, des poumons et du sein chez les plus âgés. Ces évolutions sont diversement interprétées selon les auteurs par l'influence de facteurs connus comme le tabagisme, l'épidémie de VIH et l'exposition aux rayons solaires (Devesa et coll., 1995), par celle possible de facteurs environnementaux encore non reconnus, notamment pour les cancers du sein ou les lymphomes non hodgkiniens (Davis et coll., 1994; Dinse et coll., 1999), ou carrément considérées par certains comme non fiables à cause de divers biais qui peuvent affecter les données d'incidence (évolutions dans les techniques de dépistage et de diagnostic) (Cole et Rodu, 1996).

Que faire face à ces interprétations divergentes et face à ces débats? Il est clair que si la «méprise» initiale sur la définition de l'environnement a pu profiter au mouvement environnementaliste, certaines interprétations plus récentes minimalisant les facteurs environnementaux sont attisées par des groupes de pression cherchant à réduire le pouvoir d'intervention des gouvernements en matière de santé environnementale. S'il faut admettre qu'il n'y a probablement pas en ce moment de pandémie de cancer environnemental (Doll, 1992; Ames et coll., 1995), les tendances sur certains sièges sont préoccupantes et pourraient avoir des origines environnementales (Landrigan, 1992; Davis et coll., 1994; Dinse et coll., 1999). Lorsque l'on sait qu'au Canada 130 000 personnes par an contractent le cancer, il faut surtout retenir que, même dans le cas le plus favorable, «quelques pour cent» attribuables aux contaminants de l'environnement représentent chaque année un nombre considérable de maladies et de décès, évitables en grande partie par des mesures de prévention. Aussi faut-il poursuivre les recherches épidémiologiques comme toxicologiques, qui permettent l'identification des agents cancérigènes et la quantification de leur risque. Rappelons qu'une cinquantaine de substances industrielles présentes dans l'environnement de travail et le milieu général ont été reconnues comme certainement ou probablement cancérigènes pour l'humain par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC ou IARC) de l'OMS. Finalement, faut-il noter à nouveau que des difficultés diverses, notamment méthodologiques et juridiques, empêchent la reconnaissance et l'indemnisation de nombreux cas de cancer professionnel (Gérin, 1992), sans parler des cancers attribuables à l'environnement général qui ne disposent pas de structure propre pour leur indemnisation.

* Éditorial de Michel Gérin paru dans la revue *Travail et santé*, 15, N3, S-14, 1999

Note: Les résultats d'une publication récente portant sur plus de 40 000 paires de jumeaux scandinaves viennent d'ailleurs renforcer la position selon laquelle les facteurs génétiques héréditaires n'apportent qu'une contribution mineure, sans être négligeable, au développement du cancer pour la majorité des sièges (Lichtenstein et coll., 2000).

4. IDENTIFICATION ET CLASSEMENT DES AGENTS CANCÉROGÈNES

4.1 Relations structure-activité et tests rapides

Comment établit-on qu'une substance est cancérogène? On peut se fier en partie à sa structure chimique et, par analogie avec les cancérogènes connus, évaluer le potentiel d'une nouvelle substance. Ces considérations de relation structure-activité (ou alertes structurales) ont surtout de l'importance pour le «dépistage» des molécules qui devraient être soumises en priorité à des tests plus poussés. Parmi ces derniers, on retrouve les tests rapides, également appelés tests à court terme, portant sur des bactéries, levures, cellules de mammifères, y compris humaines, somatiques ou germinales, en culture ou *in vivo* pour évaluer divers effets comme les mutations géniques et les dommages chromosomiques (Orsière et coll., 2000). Le test de Ames, le plus ancien et qui comprend diverses variantes, utilise des souches de *Salmonella typhimurium* mutée, ne pouvant synthétiser l'histidine nécessaire à la division cellulaire. Elles ne peuvent se développer qu'en présence d'une mutation additionnelle reverse fournie par la substance potentiellement mutagène testée avec laquelle les bactéries ont été mises à incuber pour observer le développement éventuel de colonies. Cependant, les divers tests ne sont pas encore adaptés aux mécanismes épigénétiques, et leur valeur prédictive globale est trop basse pour qu'ils constituent la seule base d'identification des cancérogènes. Celle-ci repose principalement sur deux grandes méthodes: l'expérimentation animale et l'épidémiologie.

4.2 Études chez l'animal de laboratoire

L'expérimentation animale consiste à comparer l'incidence de cancers chez des rongeurs traités à des doses relativement élevées, mais non toxiques, d'une substance avec l'incidence chez des groupes témoins non traités. Les procédures sont standardisées (voies d'administration, dosage, nombre d'animaux par groupe, durée, procédures d'observation pathologique, analyses statistiques) et visent à assurer le plus possible la pertinence et la qualité scientifique de ces expériences très coûteuses. Les principaux avantages de la méthode d'expérimentation animale rési-

dent dans le fait que les conditions d'exposition sont parfaitement contrôlées et que les substances peuvent être testées avant leur mise sur le marché. Le principal désavantage réside dans le fait que l'extrapolation des résultats à l'humain est entachée d'incertitude, notamment à cause de mécanismes pouvant différer entre espèces et à cause des doses importantes administrées aux animaux. Celles-ci pourraient provoquer le processus cancérogène par leur cytotoxicité.

4.3 Études épidémiologiques

Les études épidémiologiques analytiques (de type cohorte ou cas-témoins) permettent de comparer la mortalité ou l'incidence de cancer entre des groupes de personnes exposées et non exposées à un contaminant donné (*voir le chapitre 4*). Le principal avantage de ces méthodes réside dans le fait qu'elles s'adressent directement à «l'espèce» visée (l'humain) dans ses conditions réelles d'exposition. Cependant, diverses difficultés peuvent se présenter lors de la planification ou de l'interprétation d'études épidémiologiques: évaluation de l'exposition, présence de facteurs confondants (autres expositions, habitudes de vie), biais divers et puissance statistique. D'autre part, il est évident que ces études ne peuvent être réalisées «qu'après coup» et donc ne portent que sur des contaminants déjà présents dans l'environnement depuis de nombreuses années. Les difficultés liées à l'épidémiologie environnementale ont été évoquées, notamment aux chapitres 3 et 4.

4.4 Classification des agents cancérogènes

Bien qu'on ne puisse affirmer qu'un agent cancérogène chez une espèce animale le soit nécessairement chez l'humain, il faut tout de même constater que toutes les substances pour lesquelles nous avons des indications épidémiologiques suffisantes de cancérogénicité et qui ont été testées adéquatement chez l'animal sont également cancérogènes chez au moins une espèce. C'est pourquoi le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC ou IARC) de l'OMS à Lyon a adopté comme politique de considérer que, «en l'absence de données adéquates chez l'humain, il est prudent et biologiquement plausible de considérer les agents pour lesquels nous avons des indications

suffisantes de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire comme présentant un risque cancérogène pour l'humain». Ce même organisme a mis au point des critères d'évaluation de la cancérogénicité à partir des études épidémiologiques et des données expérimentales disponibles dans la littérature scientifique. Le CIRC procède à l'application de ces critères par des comités d'experts et publie les travaux de ces comités sous la forme d'une série de monographies qui font autorité au niveau international (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans). Les critères d'évaluation, explicités dans le préambule qui figure dans chaque volume, sont résumés ci-dessous.

Degré d'indication de cancérogénicité chez l'humain

Les études épidémiologiques sont évaluées et le degré d'indication (ou degré de preuve) classé dans une des catégories suivantes: indications suffisantes (une association causale a été clairement établie entre cancer et exposition à l'agent), indications limitées (une association crédible entre cancer et exposition à l'agent a été observée, mais certaines limites des études en affaiblissent la portée), indications inadéquates (on ne peut tirer de conclusion), indications suggérant l'absence de cancérogénicité.

Degré d'indication de cancérogénicité chez l'animal

De façon similaire, les études chez l'animal de laboratoire sont classées ainsi: indications suffisantes (association causale observée chez au moins deux espèces animales ou chez la même espèce dans au moins deux études indépendantes), indications limitées (association observée lors d'une seule étude ou sujette à des limites expérimentales ou d'interprétation), indications inadéquates et indications suggérant l'absence de cancérogénicité.

Évaluation globale

L'évaluation globale tient compte des divers éléments de preuve et aboutit à la classification suivante:

Groupe 1: l'agent est cancérogène pour l'humain — il suffit d'indications suffisantes de cancérogénicité humaine;

Groupe 2A: l'agent est probablement cancérogène pour l'humain — il faut des indica-

tions limitées chez l'humain et suffisantes chez l'animal;

Groupe 2B: l'agent est peut-être cancérogène pour l'humain — il faut soit des indications limitées chez l'humain en l'absence d'indication chez l'animal, soit des indications suffisantes chez l'animal en l'absence d'indication chez l'humain;

Groupe 3: l'agent ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'humain — pour toutes les combinaisons ne menant pas aux autres groupes;

Groupe 4: l'agent n'est probablement pas cancérogène pour l'humain — en présence d'indications suggérant l'absence de cancérogénicité chez l'animal et chez l'humain.

Données supplémentaires, «surclassement» et déclassement

Diverses données additionnelles, de nature essentiellement mécaniste, peuvent servir à compléter les données de cancérogénicité humaine et animale et à influencer l'évaluation globale; il s'agit notamment des effets observés dans les tests rapides évoqués ci-dessus ainsi que des données sur les mécanismes toxiques observés chez l'animal ou l'humain. Ainsi, un agent cancérogène chez l'animal, sans indication suffisante de cancérogénicité chez l'humain, pourrait être classé dans le groupe 1 (plutôt que 2A ou 2B) s'il est établi par l'observation que le mécanisme de cancérogénicité en cause chez l'animal est présent chez l'humain exposé à cet agent. C'est par exemple le cas de l'oxyde d'éthylène et des neutrons. De même, un 2B peut être «surclassé» en 2A s'il est jugé que le mécanisme cancérogène observé chez l'animal opère aussi chez l'humain (sans cependant qu'il n'y ait de démonstration directe chez des humains exposés à cet agent). C'est le cas, entre autres, du bromure de vinyle. Également, un agent avec seulement une indication limitée chez l'animal et inadéquate chez l'humain pourrait être classé 2B plutôt que 3 sur la base de données supplémentaires, notamment un profil cohérent de réponse positive aux tests rapides de génotoxicité de l'agent ou de ses métabolites (le styrène, par exemple).

De façon parallèle, mais en sens inverse, des agents cancérogènes chez l'animal avec indication inadéquate chez l'humain peuvent être classés dans le groupe 3 plutôt que 2B s'il est

démontré que le mécanisme opérant chez l'animal est inopérant chez l'humain. Il s'agit généralement de mécanismes épigénétiques. Ainsi le d-limonène, adjuvant alimentaire et solvant, est classé dans le groupe 3, bien qu'il soit cancérigène chez le rat Sprague-Dawley mâle: les tumeurs rénales chez cet animal résultent d'une prolifération cellulaire engendrée par la cytotoxicité d'un complexe formé par un métabolite de la substance et d'une protéine, l'alpha-2u-globuline, spécifique au rat mâle et absente chez l'humain. De même, la saccharine, édulcorant alimentaire, qui provoque à forte dose des cancers de la vessie chez les rats, est classée dans le groupe 3: les tumeurs résultent d'une prolifération cellulaire d'origine cytotoxique provoquée par la formation dans la vessie de précipités urinaires complexes contenant la saccharine, mais qui ne peuvent être présents chez l'humain par suite d'une composition différente de l'urine. Les tumeurs mammaires provoquées par l'atrazine, un herbicide, chez les rates Sprague-Dawley, le sont par un processus neuroendocrinien de sénescence reproductrice spécifique à cette espèce et non applicable à l'humain, ce qui a conduit à classer également cette substance dans le groupe 3. Un dernier exemple porte sur le di-(2-éthylhexyl) phthalate, plastifiant du polychlorure de vinyle, responsable de tumeurs hépatocellulaires chez le rat et la souris, lui aussi classé dans le groupe 3, cette fois sur la base d'un mécanisme de prolifération de peroxysomes que l'on ne retrouverait pas chez l'humain.

5. AGENTS CANCÉROGÈNES DE L'ENVIRONNEMENT

Depuis le début du programme des monographies en 1972, le CIRC a procédé à l'évaluation (et souvent à la réévaluation) de plus de 800 agents (substances, groupes de substances, mélanges complexes, expositions professionnelles et habitudes de vie). Environ 380 agents ont été classés dans les groupes 1 ou 2, donc cancérigènes certains, probables ou possibles pour l'humain. Le tableau 25.3 présente la liste des agents cancérigènes des groupes 1 et 2A (certains et probables) susceptibles de se retrouver dans l'environnement, classés par grandes familles. Il faut noter que, pour la vaste majorité des agents présentés, les études épidémio-

logiques en milieu de travail constituent la base de l'évaluation de la cancérigénicité. Ne sont pas inclus dans cette liste les médicaments ou traitements, les infections, les habitudes de vie et les substances n'ayant qu'un intérêt pour la recherche. Pour une information plus complète et pour une mise à jour, on peut accéder au site Internet du CIRC (www.iarc.fr).

Le tableau 25.4, quant à lui, présente les agents cancérigènes de l'environnement regroupés selon les principaux sites ou sièges de cancer. L'intérêt d'une telle classification n'est pas négligeable en santé publique car elle permet une documentation des causes environnementales possibles d'un épisode individuel ou collectif d'occurrence de cancer. Étant donné la difficile extrapolation de site à site entre l'animal et l'humain, le tableau est basé sur les indications des études épidémiologiques seulement. Il tente de différencier entre agents, relativement peu nombreux, pour lesquels une association avec un site ou plusieurs sites bien reconnus est établie avec bonne certitude chez l'humain de ceux, plus nombreux, pour lesquels nous disposons d'indications limitées (agents soupçonnés). La source principale d'information pour construire ce tableau a été la consultation systématique des monographies CIRC (volumes 1 à 79) pour les agents des groupes 1, 2A et 2B avec classification épidémiologique suffisante ou limitée de cancérigénicité chez l'homme, avec interprétation des sièges impliqués, principalement à partir de la section résumé. Pour quelques agents, nous avons fait une mise à jour en consultant les monographies les plus récentes de l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR — US Department of Health and Human Services). Nous avons également intégré les divers agents environnementaux déjà abordés dans la section 3.2. Pour les radiations ionisantes et la TCDD, cancérigènes à de multiples sites, ne sont indiqués que les principaux sites impliqués. Comme pour le tableau 25.3, ne sont pas inclus dans le tableau 25.4 les médicaments ou traitements, les infections, les habitudes de vie, traités dans la section 3.2, et les substances n'ayant qu'un intérêt pour la recherche. Sont également exclus les professions et secteurs d'activité à cause de la multiplicité et de la complexité des données sortant des cadres de ce chapitre. Finalement, il faut noter la nature forcément incomplète et sujette à interprétation

Tableau 25.3 Agents du milieu de travail et de l'environnement classés dans les groupes 1 (cancérogènes pour l'humain) et 2A (probablement cancérogènes pour l'humain) par le Centre international de recherche sur le cancer (IARC) de l'OMS (volumes 1-79 des monographies)

Métaux et métalloïdes

Arsenic, composés du chrome VI, composés du nickel, béryllium et composés, cadmium et composés

Autres produits inorganiques

Goudron de houille et brais de goudron de houille, silice cristalline (par inhalation en milieu de travail), brouillards d'acides forts contenant de l'acide sulfurique (en milieu de travail)

Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et expositions liées

Goudrons de houille et brais de goudron de houille, huiles minérales non raffinées, huiles de schiste, suies, créosote, échappements diesel, benzo[a]pyrène, benz[a]anthracène, dibenz[a,h]anthracène

Époxydes

Oxyde d'éthylène, oxyde de styrène, glycidol, épichlorohydrine

Hydrocarbures aliphatiques insaturés ou halogénés

Chlorure de vinyle, bromure de vinyle, fluorure de vinyle, acrylonitrile, acrylamide, 1,3-butadiène, 1,2-dibromoéthane, 1,2,3-trichloropropane, tétrachloroéthylène, trichloroéthylène

Hydrocarbures aromatiques et leurs dérivés aminés et chlorés

Benzène, biphényles polychlorés, 4-aminobiphényle, benzidine, 2-naphthylamine, ortho-toluidine, 4-chloro-orthotoluidine, 4,4'-méthylène bis (2-chloroaniline) (MOCA), teintures à la benzidine, dérivés alpha-chlorés du toluène et chlorure de benzoyle (mixte), TCDD*

Rayonnements

Rayons X, rayons gamma, neutrons, radon (et ses produits de désintégration), divers radionuclides, rayonnement solaire, UVA, UVB, UVC

Divers

Formaldéhyde, N-nitrosodiéthylamine, N-nitrosodiméthylamine, chlorométhyl méthyl éther, bis-chlorométhyl éther, sulfate de diméthyle, sulfate de diéthyle, poussière de bois, aflatoxines, 1,2-diméthylhydrazine, tris(2,3-tribromopropyl) phosphate

Situations professionnelles particulières (professions, industries)

Alumineries, fonderies de fer et d'acier, gazéification du charbon, production du coke, mines de fer (avec radon), industrie de la chaussure, ébénisterie, coiffeurs, industrie du caoutchouc, raffineries de pétrole, application d'insecticides, peintures, fabrication d'auramine, fabrication de magenta, fabrication d'alcool isopropylique, fabrication de verre

* TCDD: 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine

d'une telle approche par siège de cancer, notamment en ce qui concerne la colonne des agents soupçonnés, les divergences d'opinion étant fréquentes entre spécialistes sur la signification des diverses études. En complément, nous engageons les lecteurs à se référer à des ouvrages plus volumineux comme l'Encyclopédie de sécurité et santé au travail du BIT (2001), le manuel de Schottenfeld et Fraumeni (1996), le manuel de Pairon et coll. (2000) et les monographies IARC les plus récentes.

6. CONCLUSION

L'importance quantitative, la gravité et la nature insidieuse du cancer environnemental (et professionnel), dont nous avons vu que la reconnaissance au niveau individuel est particulièrement difficile, rendent les actions de prévention spécialement pertinentes. Comme pour toutes

les maladies liées à l'environnement, la prévention des cancers environnementaux passe par une démarche intégrée: formation et information, action sur la source, établissement de normes d'exposition dans les divers milieux, surveillance environnementale et biologique de l'exposition, dépistage précoce des effets, reconnaissance et surveillance des lésions, le tout appuyé sur l'acquisition de connaissances scientifiques permettant de reconnaître les substances cancérogènes et leurs mécanismes d'action. Les données toxicologiques obtenues chez l'animal de laboratoire prennent toute leur importance puisque ce sont elles qui sont à la base de la majorité des normes d'exposition fréquemment établies par l'extrapolation à l'origine de la courbe dose-réponse chez l'animal le plus sensible, pour correspondre à un risque additionnel théorique le plus petit possible (chapitre 8). Les coûts et la durée associés à ces tests rendent de

Tableau 25.4 Agents du milieu de travail et de l'environnement classés selon le siège des cancers

Siège de cancer	Agents bien établis pour ce siège	Agents soupçonnés pour ce siège
Nez, sinus nasaux	Chrome VI, composés du nickel, poussière de bois	Formaldéhyde, acide sulfurique et autres acides forts, huiles minérales peu ou pas raffinées, poussière de cuir
Naso-pharynx		Formaldéhyde, poussière de bois
Poumons	Chrome VI, composés du nickel, béryllium et composés, cadmium et composés, silice cristalline (quartz, cristobalite, milieu de travail), arsenic et composés, amiante, érionite, talc avec fibres asbestiformes, brai de goudrons de houille, goudrons de houille, bis-chlorométhyl éther et chlorométhyl méthyl éther, suies, radon et ses produits de désintégration, radiations ionisantes	Huiles minérales peu ou non raffinées, gaz d'échappement, gaz d'échappement diesel, laine de roche et de laitier, fumées et gaz de soudage, acide sulfurique et acides forts, chlorure de vinyle, application d'insecticides non arsenicaux, toluènes α -chlorés et chlorure de benzoyle, TCDD*, fumée de tabac environnementale, pollution de l'air en milieu urbain
Plèvre (mésothéliome)	Amiante	Talc avec fibres asbestiformes
Larynx	Brouillards d'acides minéraux forts contenant de l'acide sulfurique (exposition professionnelle)	Brai de goudrons de houille, amiante
Bouche et pharynx		Brai de goudron de houille, huiles minérales peu ou non raffinées
Œsophage		Tétrachloroéthylène, silice, amiante
Estomac	Radiations ionisantes	Poussière de charbon, amiante
Foie et voies biliaires	Chlorure de vinyle, mélanges d'aflatoxines d'origine naturelle, aflatoxine B1, arsenic et composés	Biphényles polychlorés, trichloroéthylène
Côlon, rectum	Radiations ionisantes	Huiles minérales peu ou non raffinées, amiante, sous-produits de chloration de l'eau
Rein		Amiante, cadmium, plomb, trichloroéthylène, arsenic et composés
Vessie	4-Aminobiphényle, benzidine, 2-naphthylamine, arsenic et composés	4-Chloro-ortho-toluidine, ortho-toluidine, gaz d'échappement, gaz d'échappement diesel, huiles minérales peu ou non raffinées, goudrons de houille, brai de goudrons de houille, sous-produits de chloration de l'eau
Thyroïde	Radiations ionisantes	
Peau	Arsenic et composés, brai de goudrons de houille, goudrons de houille, huiles minérales peu ou non raffinées, huiles de schiste, suies, rayonnement solaire	Créosote, rayonnements UV
Col de l'utérus		Tétrachloroéthylène, trichloroéthylène
Tissus mous, sarcome		Chlorophénols, herbicides chlorophénoxy, TCDD
Cerveau	Radiations ionisantes	Chlorure de vinyle, champs électromagnétiques (50-60 Hz)
Leucémies	Benzène, radiations ionisantes	Oxyde d'éthylène, butadiène, chlorure de vinyle, champs électromagnétiques (50-60 Hz)
Lymphomes	Radiations ionisantes	Chlorure de vinyle, herbicides chlorophénoxy, chlorophénols, application d'insecticides non arsenicaux, oxyde d'éthylène, tétrachloroéthylène, trichloroéthylène, TCDD
Sein	Radiations ionisantes	
Prostate		cadmium

* TCDD: 2,3,7,8-tetrachloroibenzo-para-dioxine

plus en plus pertinent cependant le développement de nouvelles méthodes rapides et sensibles de dépistage du potentiel cancérigène des substances, surtout dans un contexte de multiplication des substances mises sur le marché. Cependant, lorsqu'elle est envisageable, l'étude épidémiologique reste «l'étalon or» permettant non seulement la validation de certains tests, mais souvent aussi la mise en évidence directe d'effets. Le développement de l'épidémiologie dite «moléculaire», utilisant des indicateurs plus sensibles de l'exposition, des effets précoces (interaction avec les gènes) et de la susceptibilité individuelle, permettra des avancées impor-

tantes dans le futur. En ce qui concerne la prévention, l'élimination - ou la réduction - à la source (procédés industriels) constitue la stratégie à favoriser plutôt que les techniques visant à nettoyer l'environnement après coup ou à assurer une protection individuelle de dernier recours. En règle générale, il y a peu de méthodes validées de dépistage précoce du cancer environnemental. Au-delà de l'environnement, rappelons finalement l'importance des mesures individuelles de prévention du cancer, en général, reliées notamment à l'usage de tabac et à la diète.

Bibliographie

- Ames, B. N., L. S. Gold et W. C. Willett. «The causes and prevention of cancer», *Proc Natl Acad Sci, USA*, 92, 1995, p. 5258-5265.
- Band, P. R., L. A. Gaudette, G. B. Hill, E. J. Holowaty, S. A. Huchcroft, G. M. Johnston, E. M. Makamaski Ming, Y. Mao et R. M. Semenciw. «The Making of the Canadian Cancer Registry: Cancer Incidence in Canada and its Regions, 1969 to 1988», Supply and Services Canada, catalogue n° C52-42 /1992, 1993.
- Barrett, J. C. «Mechanisms of action of known human carcinogens», dans Vainio, H., P. N. Magee, D. B. McGregor et A. J. McMichael (rédacteurs), *Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification*, IARC Scientific Publication n° 116, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1992, p. 115-130.
- Blot, W. J. et J. K. McLaughlin. «Passive smoking and lung cancer risk: what is the story now?», *J Natl Cancer Inst*, 90, 1998, p. 1416-1417.
- Boffetta, P., A. Agudo, W. Ahrens, E. Benhamou, S. Benhamou et coll. «Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer», *J Natl Cancer Inst*, 90, 1998, p. 1440-1450.
- Cole, P. et B. Rodu. «Declining cancer mortality in the United States», *Cancer*, 78, 1996, p. 2045-2048.
- Copas, J. B. et J. Q. Shi. «Reanalysis of epidemiological evidence on lung cancer and passive smoking», *Br Med J*, 320, 2000, p. 417-418.
- Davis, D. L., G. E. Dinse et D. G. Hoel. «Decreasing cardiovascular disease and increasing cancer among whites in the United States from 1973 through 1987», *JAMA*, 271, 1994, p. 431-437.
- Devesa, S. S., W. J. Blot, B. J. Stone, B. A. Miller, R. E. Tarone et J. E. Fraumeni. «Recent cancer trends in the United States», *J Natl Cancer Inst*, 87, 1995, p. 175-182.
- Dinse, G. E., D. M. Umbach, A. J. Sasco, D. G. Hoel et D. L. Davis, «Unexplained increases in cancer incidence in the United States from 1975 to 1994: possible sentinel health indicators», *Ann Rev Public Health*, 20, 1999, p. 173-209.
- Doll, R. «Health and the environment in the 1990s», *Am J Public Health*, 82, 1992, p. 933-941.
- Doll, R. et R. Peto. *The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*, Oxford University Press, Oxford, 1981.
- Gérin, M. «Pour une meilleure reconnaissance des maladies professionnelles reliées aux substances toxiques», *Travail et Santé*, 8, 1992, p. S8-S10.
- Hackshaw, A. K., M. R. Law et N. J. Wald. «The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke», *Br Med J*, 1997, p. 980-988.
- Harvard Center for Cancer Prevention. «Harvard report on cancer prevention, vol. 1: causes of human cancer», *Cancer Causes Control*, 7, 1996, p. S3-S59.
- Hirayama, T. «Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan», *Br Med J*, 282, 1981, p. 183-185.
- INCC. «Statistiques canadiennes sur le cancer 1999», Institut national du cancer du Canada, Toronto, Ontario, Canada, 1999.
- IPCS. «Arsenic and arsenic compounds», Environmental Health Criteria, International Program on Chemical Safety, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 2000.
- Landrigan, P. J. «Commentary: environmental disease - A preventable epidemic», *Am J Public Health*, 82, 1992, p. 941-943.
- Lichtenstein, P., N. V. Holm, P. K. Verkasalo, A. Iliadou, J. Kaprio, M. Koskenvuo, E. Pukkala, A. Skytthe et K. Hemminki. «Environmental and heritable factors in the causation of cancer - Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland», *N Engl J Med*, 343, 2000, p. 78-85.
- Marshall, E. «Experts clash over cancer data», *Science*, 250, 1990, p. 900-902.
- Morris, R. D., A. M. Audet, I. F. Angelillo, T. C. Chalmers et F. Mosteller. «Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis», *Am J Public Health*, 82, 1992, p. 955-963.
- Muir, C. S. et J. Nectoux. «International patterns of Cancer», dans Schottenfeld, D. et J. F. Fraumeni (rédacteurs) *Cancer Epidemiology and Prevention*, Oxford University Press, 2^e édition. New York, 1996, p. 141-67.

- NRC. «Health effects of exposure to radon», National Research Council, National Academy Press, Washington, 1999.
- OMS. «Rapport sur la santé dans le monde 1998», Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1998.
- Orsière, T. H., M. de Méo, I. Sari-Minodier et A. Botta. «Contribution des tests à court terme», dans Pairon, J. C., P. Brochard, J. P. Le Bourgeois et P. Ruffié (rédacteurs), *Les cancers professionnels*, tome 1, Éditions Margaux Orange, Paris, 2000, p. 141-157.
- Pairon, J. C., P. Brochard, J. P. Le Bourgeois et P. Ruffié. *Les cancers professionnels*, tomes 1 et 2, Éditions Margaux Orange, Paris, 2000.
- Pitot, H. C. et Y. P. Dragan. «Chemical Carcinogenesis», dans C. D. Klaassen (rédacteur), *Casarett & Doull's Toxicology*, McGraw-Hill, New York, 1996, p. 201-267.
- Schottenfeld, D. et J. F. Fraumeni. *Cancer Epidemiology and Prevention*, Oxford University Press, New York, 1996.
- Siemiatycki, J., M. Gérin, R. Dewar, L. Nadon, R. Lakhani, D. Bégin et L. Richardson. «Associations between occupational circumstances and cancer», dans Siemiatycki, J. (rédacteur), *Risk factors for cancer in the workplace*, CRC Press, Boca Raton, 1991.
- Thomas, D. B. et M. R. Karagas. «Migrant studies», dans D. Schottenfeld et J. F. Fraumeni (rédacteurs) *Cancer epidemiology and prevention*, 2^e édition, Oxford University Press, New York, 1996, p. 236-254.
- Tomatis, L. «Cancer: causes, occurrence and control», IARC Scientific Publication n° 100, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1990.
- Trédaniel, J., Boffetta, R. Saracci et A. Hirsch. «Exposure to environmental tobacco smoke and risk of lung cancer: the epidemiological evidence», *Eur Resp J*, 7, 1994, p. 1877-1888.
- Trichopoulos, D., F. P. Li et D. J. Hunter. «What causes cancer?», *Sci Am*, 1996, p. 80-87.
- Vainio, H., P. N. Magee, D. B. McGregor et A. J. McMichael. «Consensus Report», dans «Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification», IARC Scientific Publication n° 116, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1992, p. 9-45.
- Vineis, P. et L. Simonato. «Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach», *Arch Environ Health*, AG, 1991, p. 6-15.
- Wells, J. A. «Lung cancer from passive smoking at work», *Am J Public Health*, 88, 1998, p. 1025-29.
- Wigle, D. T., N. E. Collishaw, J. Kirkbridge et Y. Mao. «Deaths in Canada from lung cancer due to involuntary smoking», *Can Med Assoc J*, 136, 1987, p. 945-51.
- Willett, W. C., G. A. Colditz et N. E. Mueller. «Strategies for minimizing cancer risk», *Sci Am*, 1996, p. 88-95.