



Entretien

Cancer et substances chimiques : comment changer d'ère ?



Parmi les cas de cancers dont le nombre augmente depuis une vingtaine d'années, certains sont dus à des facteurs environnementaux chimiques mal connus, mais dans des proportions qui restent controversées. Le point avec **Nicolas Van Larebeke**, cancérologue et toxicologue au Centre d'études de la carcinogénèse et de la prévention primaire des cancers de l'université de Gand, en Belgique (Département de radiothérapie, de médecine nucléaire et de cancérologie expérimentale), et signataire de l'Appel de Paris, déclaration sur les dangers sanitaires de la pollution chimique.

Il existe une véritable bataille des chiffres entre experts quant à l'implication des facteurs environnementaux dans l'augmentation de l'incidence des cancers. Qu'en pensez-vous ?

Nicolas Van Larebeke

Il est généralement admis que plus de 80 % des cas de cancers ont une origine exogène et 20 % une origine génétique. Le problème est qu'il n'y a absolument pas de consensus pour dire quels sont les facteurs exogènes les plus importants. Selon moi et de nombreux toxicologues, les facteurs exogènes les plus importants, responsables de l'augmentation de l'incidence des cancers, sont de deux types : d'une part, les très nombreuses substances chimiques qui sont mutagènes, et ainsi initiatrices de la carcinogénèse, ou bien qui favorisent l'expression de gènes impliqués dans la carcinogénèse ; d'autre part, l'absence de certains oligoéléments qui participent à des mécanismes fondamentaux de l'organisme tels que la réplication ou la réparation de l'ADN, diverses chaînes métaboliques, etc. À ces facteurs prépondérants, il faut ajouter des facteurs qui modifient le risque, tels que le moment de la première grossesse (celui-ci est un des facteurs de susceptibilité au cancer du sein).

Peut-on quantifier la part de l'incidence des cancers due aux substances chimiques ?

N.V.L.

C'est malheureusement impossible actuellement. La grande masse des scientifiques et des institutions officielles considèrent que les substances chimiques et les radiations ne sont responsables que d'une très faible part des cancers (environ 5 %), loin derrière le tabac ou l'alcool. Cependant, si l'on prend en compte les travaux qui démontrent le caractère carcinogène de nombreuses classes chimiques, les facteurs environnementaux chimiques sont, selon moi et de l'avis de nombreux scientifiques indépendants, impliqués dans plusieurs dizaines de pour cent des cancers. Les causes inconnues de nombreux cancers, qui correspondent à plus de 50 % des cas, sont donc probablement en bonne partie des causes chimiques qui n'ont pas été déterminées parce que l'on n'a pas pu en évaluer l'impact.

Cette incertitude tient aussi à la difficulté de prouver le caractère carcinogène d'une substance pour l'homme dans des situations naturelles. Trois raisons profondes à cela : primo, les cancers, sauf une minorité de cas héréditaires, sont toujours multifactoriels ; secundo, l'exposition aux substances cancérigènes est en fait très homogène dans la population générale : un individu peut être plus exposé à une substance A, un deuxième individu plus exposé à une substance B tandis que les deux substances contribuent au même type de cancer ; difficile alors de faire la part des choses. Tertio, le nombre de substances carcinogènes est énorme ; on peut estimer qu'au moins 10 % des substances non polymères ont, dans une certaine mesure, une activité cancérigène et que 2 à 3 % des substances produites en grandes quantités ont une activité mimant celles des hormones œstrogènes (effet xénoestrogénique).

Sur quoi reposent ces proportions ?

Ces données concernant les carcinogènes ont été fournies principalement par les travaux de **James Huff**, qui dirigeait le plus grand laboratoire mondial de tests biologiques (*bioessays*) de substances chimiques au National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS, Research Triangle Park, Caroline du Nord). La méthode, schématiquement, est la suivante : on sélectionne une série de substances sur la base de critères indépendants de leur activité biologique, comme le volume de production. Puis on les teste sur l'animal de laboratoire. Sur plusieurs centaines de tests, le groupe de **Huff** a observé qu'environ 20 % des molécules testées ont une activité cancérigène. On peut donc établir une projection posant qu'au moins 10 % des substances chimiques produites dans le monde ont une activité cancérigène chez l'animal, et qu'elles sont donc potentiellement cancérigènes pour l'homme.

Il y a là une contradiction fondamentale avec les affirmations des représentants de l'industrie chimique. Ils expliquent qu'il n'existe pas de preuve scientifique permettant de conclure que l'exposition à des substances chimiques synthétiques soit responsable de l'augmentation de l'incidence des cancers. Peut-on, effectivement, affirmer que si l'on prouve qu'une substance chimique est cancérigène chez l'animal, elle le sera chez l'homme, d'autant que des facteurs tels que le moment, la durée et la dose d'exposition sont en jeu ?

N.V.L.

Sur ce point je suis très radical. Ces déclarations de l'industrie sont absurdes. Car pour ce qui concerne les mécanismes biologiques fondamentaux, l'être humain est très similaire aux autres mammifères. Le cancer est une maladie fondamentale de l'être multicellulaire ; il est beaucoup plus vieux que les mammifères. En général, on peut affirmer que ce qui est cancérigène pour un rongeur l'est aussi pour l'homme, même s'il y a une série d'exceptions pour des substances qui agissent de manière très spécifique.

Quant à la question de la durée et de la dose d'exposition, elle est légitime. Chez l'animal, on est obligé d'appliquer des doses élevées pour déceler un effet : pour mettre en évidence un risque de cancer dû à une exposition peu intense, causant une augmentation de quelques pour cent de l'incidence d'une tumeur, il faudrait réaliser des tests sur un nombre très grand d'animaux, ce qui est irréaliste. Dans les tests sur animaux, on utilise donc de très hautes doses, afin d'arriver à des résultats statistiquement interprétables sur un nombre restreint d'animaux.



En France, entre 1,4 et 2,6 millions de travailleurs seraient exposés à des agents cancérigènes d'origine industrielle, selon la base de données internationale CAREX. Par exemple, les travailleurs de l'industrie du pneumatique ont un risque plus élevé de contracter un cancer de la vessie, en raison de l'emploi, au cours de la fabrication des pneus, d'huiles contenant des amines aromatiques et des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Ce risque est contesté par l'industrie du caoutchouc – qui tend à remplacer ces huiles aromatiques –, mais il semble déborder cette branche, tant ces composés chimiques restent largement utilisés.

En ce qui concerne les substances qui ne sont pas mutagènes, surtout celles qui induisent des cancers par des effets toxiques sur certains organes, on peut donc concevoir que, bien que cancérigènes à haute dose, elles ne le sont pas aux doses auxquelles les êtres humains sont exposés en réalité. Mais pour les substances mutagènes et pour celles qui se lient à des récepteurs cellulaires, il est probable qu'elles ont, proportionnellement à la dose, le même effet à petite dose qu'à haute dose. En ce qui concerne les mutagènes, il n'y a pas d'effet seuil sous lequel il n'y a aucun effet mutagène. Quant aux substances qui se lient à un récepteur cellulaire, et ont donc une sorte d'effet hormonal, il est probable qu'augmenter la dose ne change rien une fois qu'elles ont stimulé un récepteur de manière maximale. De plus, il y a beaucoup de raisons de penser que des expositions longues à petites doses sont souvent relativement plus « efficaces » pour provoquer un cancer que des expositions brèves à plus haute dose. La dose totale d'exposition durant toute la vie est aussi primordiale et joue davantage chez l'homme, qui peut vivre quatre-vingt-dix ans, que chez un rongeur qui vit deux ans.

Quel est le rôle de la période d'exposition ?

N.V.L.

Il est très important. Il est évident qu'une exposition *in utero* ou dans la petite enfance à des radiations ou des substances mutagènes, initiateurs de la cancérogenèse, a un effet cancérigène plus important qu'une exposition plus tardive : si vous êtes exposés à 70 ans à une telle substance, vous serez mort de vieillesse avant d'avoir développé le cancer ; en revanche, en cas d'exposition importante *in utero*, vos chances d'arriver à l'âge de 70 ans sont faibles.

Autre point de controverse, les effets combinés des substances chimiques ? Comment peut-on étudier cela scientifiquement ?

N.V.L.

C'est très difficile en raison de la multitude des interactions possibles. Cependant, l'existence d'effets synergiques s'appuie sur plusieurs décennies de résultats scientifiques concernant la promotion tumorale (*tumor promotion*), obtenus avant même les années soixante-dix. On expose à petite dose des souris à un agent mutagène, initiateur de la cancérogenèse, comme le benzo[a]pyrène, et on le fait suivre par un produit qui ne pose pas de risque mutagène en lui-même, tel le TPA – un ester de phorbol qui agit sur des récepteurs membranaires et la transmission de signaux intracellulaires ; on voit alors apparaître beaucoup plus de cancers que si l'on expose les animaux à l'une seulement de ces deux substances. Il y a donc un effet combiné ou cumulé lié à des actions sur des cibles cellulaires différentes.

Reste à savoir dans quelle mesure ce phénomène de promotion tumorale joue un rôle dans les situations réelles aujourd'hui, par exemple dans quelle mesure l'action des dioxines que vous et moi avons dans notre organisme s'ajoute aux effets des substances mutagènes auxquelles nous sommes soumis. C'est là un des domaines de recherche que les pouvoirs publics devraient favoriser dans le souci de l'intérêt général. Le problème, en effet, est que la majorité de la recherche toxicologique répond actuellement à des questions posées par l'industrie, à l'exemple des programmes lancés par le Conseil européen de l'industrie chimique (CEFIC). Dans cette logique, qui n'a rien à voir avec la santé publique, personne n'a intérêt à étudier les interactions entre des substances produites par des industriels différents.

Comment devrait-on organiser la recherche en santé publique pour étudier les effets des substances chimiques ?

N.V.L.

Nous avons besoin de deux types de recherches, qui doivent être financées par les pouvoirs publics. D'abord de

travaux expérimentaux, toxicologiques, qui détecteraient les effets biologiques de substances qui sont sur le marché mais qui n'ont pas été évaluées, ainsi que les effets de mélanges et d'interactions entre substances. Il faudrait ensuite développer les études de *biomonitoring* (contrôle biologique) à l'échelon local, régional ou national. Elles consistent à mesurer aussi bien la présence de substances nocives dans l'organisme que des effets biologiques, à l'aide d'analyses de sang et d'urine et de techniques cytogénétiques et biomoléculaires. Je m'occupe pour ma part d'un tel programme dans les Flandres ; naturellement, ce que nous y apprenons, pour un coût de seulement quelques centaines d'euros par personne testée, a une validité universelle. Avec un pourcentage presque négligeable des budgets de santé, on pourrait donc accomplir des progrès énormes dans la connaissance des effets cancérigènes de l'environnement.

Propos recueillis par Jean-Jacques Perrier

Pour aller plus loin

France

- | Plan national santé-environnement (PNSE)
<http://www.afsse.fr/documents/PNSE.Rapport.pdf>
- | Rapport de la commission d'orientation du PNSE, 12 février 2004
http://www.afsse.fr/documents/Rapport_Final_PNSE.pdf
- | Appel de Paris, déclaration sur les dangers sanitaires de la pollution chimique, mai 2004
<http://appel.artac.info/index.htm>
- | Institut national de recherche et de sécurité (INRS), Risque chimique : sources d'information sur le Web
<http://www.inrs.fr>

Europe

- | Conseil européen de l'industrie chimique (CEFIC), Long-range Research Initiative (LRI)
<http://www.cefic-lri.org>
- | Stratégie européenne en matière d'environnement et de santé (SCALE)
http://europe.eu.int/comm/environment/health/index_en.htm
- | Quatrième Conférence ministérielle sur l'environnement et la santé, Budapest, juin 2004
<http://www.who.dk/budapest2004?language=French>
- | Commission européenne, Proposition de règlement Reach (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals)
<http://europa.eu.int/comm/environment/chemicals/reach.htm>
- | EuroActiv, dossier sur la révision de la politique européenne sur les substances chimiques, programme REACH
<http://www.euractiv.com/Article?tcmuri=tcm:28-120270-16&type=LinksDossier>
- | Agence européenne pour l'environnement (AEE)
<http://local.fr.eea.eu.int/>

États-Unis

- | <http://www.cdc.gov/niosh/topics/cancer>
- | National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), CDC, États-Unis
National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services
- | Chemical Carcinogenesis Research Information System (CCRIS)
<http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/ccrisfs.html>

Articles et revues

- | R. Chernomas, L. Donner (2004) Le cancer, un fléau d'origine sociale, *Vivant* n°2
- | *Travail et sécurité*
<http://www.travail-et-securite.fr/>, INRS
- | Rinne De Bont & Nik van Larebeke (2004) Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data, *Mutagenesis* 19:169-185
- | Jay I. Goodman & Lois D. Lehman-McKeeman (2004) Introducing a Forum Series: Approaches for Assessing the Human Carcinogenic Risk of Chemicals, *Toxicol. Sci.* 80 (2):215,
<http://toxsci.oupjournals.org/cgi/content/full/80/2/215?ck=nck>
- | *Journal of Carcinogenesis*
<http://www.carcinogenesis.com/home> (open access)
- | *Environmental Health Perspectives*
<http://ehp.niehs.nih.gov/topic/cancertop.html>

© Vivant Editions – <http://www.vivantinfo.com>