Évaluation du pouvoir cancérogène des composés chimiques

Michel Hubert-Habart* *Chercheur à l'INSERM*

Historiquement, ce sont les observations de cliniciens perspicaces qui permirent de suspecter, dans l'apparition de cancers chez l'homme, l'intervention décisive d'habitudes de vie (usage du tabac, dès 1759...) et d'expositions régulières et parfois intenses à certains composés ou mélanges en milieu professionnel (suie, 1775 ; amines aromatiques, 1895...) ou à des agents physiques (rayonnement solaire, 1875). Cette connaissance conduisit d'emblée à des attitudes de prévention en vue d'éviter ces conditions génératrices de cancers.

Les progrès de la recherche expérimentale aidant - en particulier ceux qui menèrent à la découverte de la possibilité de reproduire chez l'animal de laboratoire ces phénomènes de cancérogénèse chimique, radiative ou virale - il devint envisageable de prévoir et non plus de constater après coup, que telle situation ou tel facteur exogène était capable de favoriser le développement de tumeurs.

Dès lors une des préoccupations majeures en santé publique a donc été et est toujours, en matière de cancérologie, de dresser la liste des composés et des mélanges chimiques cancérogènes et de les éliminer de notre environnement. L'enjeu est important puisque l'on considère que 80 à 90 % des cancers pourraient être évités par contrôle des seuls facteurs extrinsèques, en particulier chimiques, qui interviennent dans leur étiologie. Une telle tâche se révèle, cependant, beaucoup plus difficile qu'elle ne peut paraître à première vue. En effet, le nombre de substances dont il faudrait éprouver les éventuelles propriétés cancérogènes chez l'animal de laboratoire est énorme. Si l'on s'en tient aux seuls qui sont d'usage courant, c'est de quelques 60.000 à 70.000 produits dont il s'agit, auxquels il faut ajouter tous les composés nouveaux qui apparaissent régulièrement sur le marché de la consommation. Cependant l'entreprise a été abordée et nous disposons actuellement de listes où sont déjà répertoriés quelques 58 "circonstances", composés, catégories de composés, mélanges, procédés industriels de fabrication ou autres situations d'expositions responsables de la formation de cancers chez l'homme, et de quelques 257 autres fortement suspectés de l'être [1, 2, 3].

La démarche se complique encore, puisque devrait être pris en compte aussi les composés (cocancérogènes et promoteurs) qui ne sont pas cancérogènes en eux-mêmes, mais qui, mélangés à de faibles quantités de cancérogènes, potentialisent les propriétés de ces derniers.

Dès que le pouvoir cancérogène d'un composé est démontré, son élimination de notre environnement s'impose. Cependant, la situation n'est là encore pas simple. En effet, si l'on considère par exemple le benzo(a)pyrène [4] (hydrocarbure polycyclique aromatique cancérogène, pris souvent comme terme de référence des composés de sa catégorie), les techniques (en particulier de spectrométrie de fluorescence synchrone à basse température) disponibles pour en détecter la présence sont si sensibles qu'on doit le considérer comme ubiquitaire. C'est-à-dire qu'on ne peut pratiquement pas le faire disparaître complètement, et que l'on est donc obligé de définir une "dose acceptable" pour minimiser au maximum sa présence. Mais "acceptable" pour qui et dans quelles circonstances ? Autres difficultés soulevées par la connaissance même que nous acquérons progressivement des mécanismes de la cancérogénèse et de la subtile interaction des multiples facteurs endogènes et exogènes qui s'y conjuguent.

Ce cheminement dans l'affinement de "l'état des lieux" des risques cancérogènes et des applications pratiques qui peuvent en être attendues, en même temps qu'il achoppe à des difficultés qui se révèlent de plus en plus grandes, bénéficie régulièrement des nouveaux acquis de la recherche en permanente évolution. C'est ainsi, par exemple, qu'à été mis au point une série de "tests rapides" de l'évaluation du risque cancérogène - en fait du risque mutagène - des composés et des mélanges, pour répondre à la nécessité d'étudier un très grand nombre de molécules. Cette évaluation n'est, en effet, pas raisonnablement

*Institut Curie, section physique et chimie, 11, rue P. et M. Curie, 75231 Paris Cedex 05. Tél. : (1) 40.51.67.82. Fax : (1) 40.51.06.36.

envisageable à partir d'animaux de laboratoire, car elle requiert pour être significative, pour chaque composé considéré, un nombre d'animaux trop important, l'utilisation de plusieurs espèces et lignées de ceux-ci et quelques deux ans d'observation. Bien sûr la réponse apportée par ces "tests rapides" n'est plus : "tel composé est cancérogène chez l'animal donc l'est probablement chez l'homme", mais plutôt : "ce composé manifeste des propriétés mutagènes sur telle souche de bactérie, dans telles conditions, donc il est susceptible d'activité cancérogène chez l'animal et/ou chez l'homme".

Pour d'autres catégories de mesures rapides, in vitro, il est possible d'établir si un composé déterminé, mis en présence d'un système enzymatique défini, est capable de se fixer par liaison covalente sur de l'ADN, donc si il est susceptible d'être mutagène, etc. Mais il faut garder présent à l'esprit que tous les composés mutagènes ne sont pas forcément cancérogènes et inversement tous les composés qui favorisent la genèse de cancers ne sont pas mutagènes (hormones par exemple, etc.).

Alors que se poursuit le relevé systématique des produits chimiques qui ont la propriété de pouvoir participer à la genèse et au développement des maladies cancéreuses, l'apport des nouvelles observations de la recherche épidémiologique et expérimentale oblige à le compléter et à le nuancer régulièrement. Ainsi, la connaissance améliorée de ces riques permet de nous en mieux protéger.

Que devrait-on faire intervenir actuellement dans l'évaluation du pouvoir cancérogène des composés [5] et quelles sont les données complémentaires qui permettraient de définir le risque créé par l'emploi d'un agent particulier, avec le plus de nuances possibles, sinon de précision ?

Seules les études épidémiologiques peuvent fournir des données sur l'incidence et la mortalité par cancers chez l'homme. Elles permettent aussi de formuler des hypothèses sur les facteurs qui participent à l'apparition des cancers, en particulier sur la base des variations d'incidences entre les divers pays, régions et groupes sur lesquels ells portent. Les données expérimentales guident souvent la formulation de ces hypothèses.

Ces travaux épidémiologiques présentent les inconviénients d'être longs, coûteux, de mise en place délicate et de mener à des résultats dont l'interprétation requiert beaucoup de prudence, en particulier pour discerner les facteurs de confusion. Ils ont par ailleurs le défaut de constater des effets que l'on préférerait prévoir. Mais ils concernent directement l'homme. Un très bel exemple de leur pertinence est apportée par leur contribution essentielle à notre connaissance des relations tabac-cancers, maintenant et en grande partie grâce à eux, indéniables [6].

Une évolution de cette approche est offerte par la mesure du degré d'imprégnation de diverses populations par des cancérogènes, à l'aide de marqueurs moléculaires, biochimiques et génétiques [7]. Ainsi pourrions nous définir pour des groupes, voire pour des individus, leur éventuel niveau d'engagement dans la longue succession d'événements qui mènent à la cancérisation, et ainsi envisager pour eux les façons appropriées de bloquer ce processus avant qu'il ne s'achève. Il existe, en effet, des moyens très sensibles, utilisables sur un nombre très réduit de cellules facilement accessibles (des lymphocytes par exemple), de mesurer la quantité de métabolites cancérogènes (époxydes d'hydrocarbures aromatiques par exemple) fixés sur leur ADN, voire sur certaines macromolécules (hémoglobine par exemple), et ainsi de définir des groupes à risques caractérisés auprès desquels toute l'attention médicale pourrait être focalisée.

Dans ce même esprit, la mesure du pouvoir mutagène des urines pourrait être considérée. Celle, par ailleurs, de l'intensification des échanges de chromatides sœurs, de la formation d'aberrations chromosomiques ou de la présence des quantités de protéines correspondant à l'activité d'oncogènes voire d'anti-oncogènes devraient être des marqueurs à intégrer également.

Chacun de ces moyens éclaire sur le passage d'étapes différentes vers la cancérisation et suggère des interventions préventives, voire thérapeutiques.

Cependant, la définition aux niveaux génétique et moléculaire du degré d'engagement individuel dans le long processus de cancérisation soulève de nombreuses difficulté.

Le dosage par exemple des métabolites cancérogène fixés sur l'ADN (adduits) ne peut s'appliquer encore à toutes les situations. Pour un cancer aussi fréquent que celui du sein, par exemple, nous ne connaissons pas d'indicateurs moléculaires d'origines exogènes qui conviendraient au repérage de sa phase "d'initiation".

Tous les tissus ne sont pas aussi accessibles que le sang périphérique et ses éléments pour fournir les spécimens indispensables à ces mesures. De plus, l'intensité de "marquage" des lymphocytes, par exemple, ne reflète pas toujours celle d'autres tissus pour lesquels on aimerait connaître leur degré d'exposition à un facteur cancérogène déterminé.

- Le bilan des essais effectués sur différentes espèces et lignées d'animaux, d'âges variés, des deux sexes, et exposés aux composés considérés par différentes voies, demeure indispensable. La prise en considération de paramètres multiples augmentent bien sûr la qualité de l'information qui peut être tirée de ce type de travaux, mais en augmentent aussi singulièrement les difficultés et le coût. Rappelons, à ce propos, que la quasi-totalité des composés chimiques que l'on sait être cancérogènes chez l'homme, le sont aussi chez l'animal. La démonstration expérimentale chez l'animal ayant été apportée préalablement (aflatoxine, bis(chlorométhyl)éther, chlorure de vinyle...) ou consécutivement (hydrocarbures polycyclique, naphtylamine...) à l'observation clinique et/ou épidémiologique, de leur effet cancérigène chez l'homme.

- Les études effectuées sur cellules en culture, avec ou sans addition d'enzymes de métabolisation, pour cerner la capacité de l'éventuel pouvoir transformant des composés auxquelles elles sont exposées, apportent aussi des renseignements intéressants. Ces techniques sont moins lourdes que les essais in vivo, mais l'extrapolation des résultats auquels elles conduisent au cas de l'homme est évidemment plus aléatoire, encore que l'emploi de cellules humaines en culture pourrait prétendre à un rapprochement plus justifié avec ce qui se passe chez l'homme. Ces "modèles" souffrent cependant de leur caractère réductionniste lié entre autres à l'absence des systèmes hormonaux et de défense immunitaire.

- La mesure des potentialités mutagènes sur différents systèmes cellulaires, voire celle de la capacité de fixation des substances à tester, ou de celle de leurs métabolites, sur les molécules d'ADN in vitro, apportent au niveau moléculaire des indications complémentaires très précieuses.

De nombreux essais d'évaluation rapide du pouvoir mutagène des composés et mélanges ont été mis au point. Leur avantage est d'être facilement réalisable, cependant ils n'indiquent qu'un effet génotoxique et sont loin de répondre au besoin de connaître le plus complètement possible les facteurs qui favorisent la formation de cancers. 65 % seulement des cancérogènes connus se sont révélés mutagènes dans le test le plus couramment utilisés pour ces mesures rapides (test de Ames).

- Le profil métabolique des composés est aussi une donnée qui s'imposera de plus en plus. En effet, on sait, par exemple, que le 2-acétylaminofluorène qui est cancérogène pour la plupart des espèces animales chez lesquelles il a été étudié, ne l'est pas chez le cobaye. En fait, ce dernier métabolise de façon quelque peu différente ce composé prévenant la formation du métabolite (le dérivé N-hydroxylé) responsable de l'action cancérogène. Rappelons que le 2-acétylaminofluorène devait être employé extensivement comme insecticide, mais qu'il ne l'a pas été à la suite des études toxicologiques qui ont établi son action cancérogène chez l'animal, et qu'il a été vérifié ultérieurement que l'homme possède l'équipement enzymatique qui aurait permis sa métabolisation en cancérogène. Ceci illustre bien l'intérêt immédiat de ce type de recherche en cancérologie. L'une des difficultés rencontrées dans la classification des composés en cancérogènes (ou probablement tels) et non-cancérogènes est le manque de précision quantitative du risque relatif attaché à chacun d'entre eux. Il existe bien des expériences comparatives, réalisées sur espèces animales définies, dans des conditions standards, où il a pu être montré, par exemple, qu'il fallait 1 000 fois moins d'aflatoxine B1 que de 2-acétylaminofluorène pour provoquer le même effet cancérogène chez le rat [8]. Mais ces données sont difficilement transposables au cas de l'homme, trop de paramètres sont à prendre en considération pour généraliser de telles comparaisons limites. Les voies d'administration, de pénétration des molécules exogènes, les capacités de transformation et d'élimination de celles-ci par les individus exposés, la fixation des cancérogènes ultimes sur le matériel cellulaire et la durée de celle-ci, comme le comportement particulier de l'organisme, de l'organe, du tissu et des cellules, interviennent en effet dans tous les phénomènes de cancérisation, à des degrés d'importances relatives encore insuffisamment connus.

Plusieurs organismes nationaux et internationaux se sont donnés pour mission de recenser les composés, les mélanges, les activités industrielles et les habitudes cancérogènes, et publient régulièrement les résultats de leurs enquêtes et travaux. En France en particulier, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, ou IARC : International Agency for Research on Cancer), à Lyon, édite régulièrement depuis 1972 des monographies (en anglais) où sont analysés de façon critique tous les travaux qui portent sur la recherche des propriétés cancérogènes de composés chimiques définis comme de mélange complexes, et dresse la liste de ceux qui doivent être considérés comme indiscutablement, certainement ou probablement cancérogènes pour l'homme. Ce long et patient travail de compilation, de prise de position d'experts et d'évaluation et de réactualisation est une œuvre particulièrement utile pour la communauté scientifique et pour tous ceux qui doivent légiférer. Elle comprend actuellement plus de cinquante volumes [1] (*cf.* article suivant dans ce numéro).

Cette double nécessité de recenser progressivement tous les risques de cancérogénicité et de réviser régulièrement la façon d'appréhender cette mesure de risque, oblige à la fois à la continuité et au renouvellement. Ce souci d'intégrer les progrès conceptuels et techniques, dès qu'ils sont disponibles, et ainsi d'améliorer encore les possibilités de prévention des maladies cancéreuses anime tous les organismes spécialisés et les responsables de la législation en matière de protection de l'environnement humain [9].

RÉFÉRENCES

[1] IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human, volumes 1 à 54, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1972 à 1992.

[2] M. Hubert-Habart, G. Menichi, Réflexions sur la cancérogénèse chimique, *L'Actualité Chimique*, **1981**, *8*, 7-16.

[3] A. Picot, Risques liés à la manipulation des produits cancérogènes, *L'Actualité Chimique*, **1983**, *3*, 25-40.

[4] M.R. Osborne, N.T. Crosby, Benzopyrenes, Cambridge Monographs on Cancer Research, Cambridge University Press, Cambridge, **1987**, 329.

[5] C.C. Harris, Chemical and physical carcinogenesis : advances and perspectives for the 1990s, Cancer Research. (suppl.), **1991**, *51*, 5023s-5044s.

[6] M. Hubert-Habart, B. Kobel, Tabac et cancers : acquis et perspectives, *L'Actualité Chimique*, **1991**, *6*, 403-417.

[7] F.P. Perera, Molecular epidemiology : a new tool in assessing risks of environmental carcinogens, *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, **1990**, *40*, 5, 277-288.

[8] T.H. Maugh, How dangerous are low doses, *Science*, **1978**, *202*, 37-41.

[9] D. Hanson, EPA plans more flexible guidelines to assess cancer risk from chemicals, *Chemistry and Enginering News*, **1992**, *21*, 13-14.

L'ACTUALITÉ CHIMIQUE ORGANISE UNE DEMI-JOURNÉE D'ÉTUDE

LA SÉCURITÉ DANS LES LABORATOIRES

le vendredi 10 décembre de 9 h à 12 h 30

dans le cadre du Salon du Laboratoire, salle 5 A, Parc des Expositions, Paris-Nord Villepinte.

Renseignements : G. Perreau, SFC, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris. Tél. : (1) 43.25.20.78. Fax : (1) 43.25.87.63.