
5

Environnement et cancer : apport de la toxicologie

Au cours de ces dernières décennies, de nombreux progrès ont été réalisés dans la compréhension des origines et des mécanismes de développement des cancers. Il est admis à présent que les cancers peuvent avoir une origine génétique et une origine environnementale. La part génétique est parfaitement illustrée par le caractère héréditaire de certains cancers, leur agrégation familiale et, dans certains cas, l'identification des gènes responsables. Citons par exemple certains cancers du côlon (HNPCC), une fraction des cancers du sein (gène BRCA), des cancers de la thyroïde... (pour revue voir Foulkes, 2002 ; Sawyers, 2002 ; Ince et Weinberg, 2002 ; Green et Evan, 2002 ; Weber, 2002 ; Orsulic et coll., 2002). Il faut cependant noter que la contribution génétique ne se résume pas aux maladies héréditaires puisqu'une fraction importante des cancers est associée à une ou plusieurs mutations sporadiques.

La contribution de l'environnement dans l'apparition des cancers a été suspectée depuis longtemps. Dès le 18^e siècle, la fréquence élevée des cancers du scrotum chez les ramoneurs a été associée à leur environnement professionnel (Pott, 1775). Au cours des dernières décennies, de nombreux exemples de la part de l'environnement dans l'apparition de cancers spécifiques ont été établis : tabac et cancer broncho-pulmonaire (Hecht, 1999), amiante et mésothéliome (Britton, 2002), rayonnement UV et mélanome (Tucker et Goldstein, 2003), trichloréthylène et cancer du rein (Bruning et Bolt, 2000).

La part effective de l'environnement est très variable selon les différentes estimations, mais ceci dépend principalement de la définition que l'on donne aux facteurs environnementaux qui sont parfois divergents. On peut cependant distinguer :

- l'environnement chimique comme les pesticides et la dioxine ;
- l'environnement physique comme les rayonnements ionisants, les radiations UV, le radon ;
- les infections virales ou bactériennes qui sont aussi à l'origine de plusieurs types de cancers.

Part de l'environnement et de l'hérédité

La part relative de l'environnement et des facteurs génétiques dans l'apparition des cancers n'est pas simple à déterminer. Des travaux effectués sur des milliers de jumeaux scandinaves ont permis de faire la part de l'environnement et de l'hérédité dans l'apparition de différents types de cancers (Lichtenstein et coll., 2000). Ces observations ont été confirmées dans une étude portant sur des millions d'individus en Suède évaluant le caractère familial de nombreux cancers (Czene et coll., 2002). D'autres travaux effectués sur des conjoints ont aussi amélioré notre connaissance des origines des cancers et notamment la part importante du mode de vie (Hemminki et coll., 2001).

Une séparation trop tranchée entre mécanismes génétiques et environnementaux semble cependant particulièrement réductrice de nos jours. Enfin, différentes composantes de l'environnement peuvent interagir entre elles : ainsi dans des pays du tiers-monde, l'apparition de cancers hépatiques est potentialisée par l'infection par le virus de l'hépatite B, la contamination par l'aflatoxine et le profil génétique déterminant le métabolisme de ce composé.

En résumé, les origines des cancers doivent être examinées selon leur type et leur localisation en tenant compte de l'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux, et pour ces derniers entre les différentes composantes de notre environnement.

Diverses voies de contamination

L'étude de la contamination par l'environnement doit tenir compte de plusieurs facteurs. La contamination peut se faire par ingestion, inhalation ou par voie transdermique. En ce qui concerne les contaminants chimiques, une bonne connaissance de leur distribution dans l'environnement, des voies de contamination et des propriétés cinétiques et dynamiques dans l'organisme est nécessaire pour définir leur toxicité réelle.

Dans cette présentation, seuls les polluants chimiques seront traités. L'expertise devrait cependant s'intéresser aussi aux autres facteurs environnementaux.

Classification des polluants chimiques

On peut classer les polluants chimiques selon leur structure ou selon leur mode d'action probable. Les deux classifications présentent un intérêt.

Le classement par structure chimique est le suivant :

- hydrocarbures aromatiques polycycliques (benzopyrène) ;

- organochlorés et organobromés (pesticides, dioxine, PCB, polybromés) ;
- amines aromatiques ;
- organophosphorés (sarin, chlopyrifos) ;
- nitrosamines ;
- fibres : amiante ;
- métaux lourds ;
- autres (toxines comme l'aflatoxine) ;
- mélanges : tabac, particules fines, goudrons.

Le classement par mode d'action principal est le suivant :

- génotoxiques directs : agents physiques, benzopyrène, aflatoxine ;
- non génotoxiques : signalisation cellulaire propre (dioxine, récepteur AhR, pesticides, récepteur PXR) ; perturbateurs endocriniens (activation ou inhibition de signalisation cellulaire, œstrogéno-mimétiques, pesticides organochlorés) ; perturbateurs enzymatiques (organophosphorés) ; stress cellulaires (stress oxydant, amiante, métaux, dioxine...) ;
- génotoxiques indirects : toxicité par dépôt (particules, amiante, inflammation) ; toxicités multiples (mélanges ou pas).

Les deux classements ne sont bien entendu pas indépendants, mais il est clair que des composés de nature différente peuvent être génotoxiques (rayonnement et xénobiotiques par exemple) ; de même un type de composés donné (comme les pesticides organochlorés) peuvent avoir des mécanismes d'action différents.

Progrès récents dans l'étude du mode d'action de polluants chimiques

Nous nous intéresserons principalement aux progrès dans le domaine des polluants non génotoxiques. Ces polluants activent différentes catégories de récepteurs que l'on peut classer en deux grands types : les récepteurs des xénobiotiques au sens strict (récepteur AhR de la dioxine et des hydrocarbures aromatiques polycycliques, récepteur PXR capable de lier des médicaments et des pesticides, le récepteur CAR dont le rôle concernant les polluants de l'environnement reste à établir). Ces récepteurs ont pour fonction principale l'adaptation de l'organisme à l'afflux de xénobiotiques puisqu'ils sont responsables de l'induction des systèmes enzymatiques d'élimination des xénobiotiques. Le deuxième ensemble de récepteurs pertinents en terme d'environnement regroupe des récepteurs de composés endogènes, comme les récepteurs hormonaux, qui sont néanmoins susceptibles d'être modulés par des polluants (par exemple pesticides organochlorés et récepteur de l'œstradiol). Il s'agit dans ce cas d'une « activation illégitime » de ces récepteurs conduisant à une perturbation endocrinienne ou métabolique (figure 5.1).

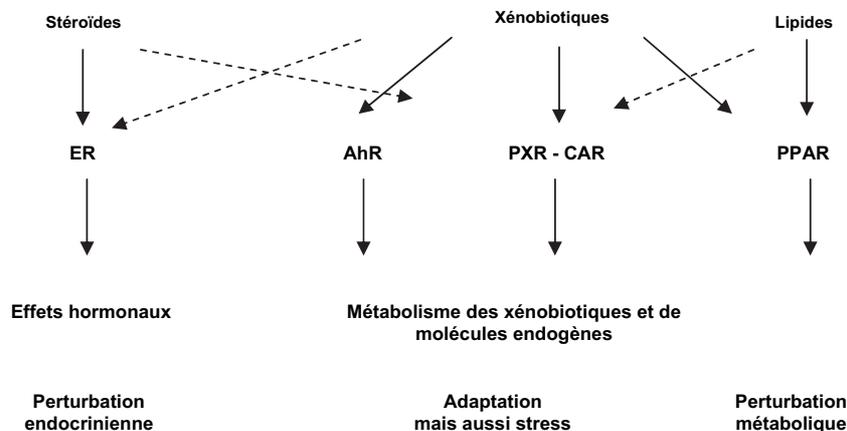


Figure 5.1 : Récepteurs légitimes et illégitimes des xénobiotiques

Il est intéressant de noter que la toxicité provient à la fois de l'interaction d'un polluant avec son récepteur « légitime » (par exemple dioxine et récepteur AhR), que de l'interaction de ces polluants avec des récepteurs de composés endogènes. Notons aussi que cette classification des récepteurs est trop schématique dans la mesure où les récepteurs des xénobiotiques sont aussi capables de lier des composés endogènes (par exemple récepteur PXR et acides biliaries). Enfin, la notion d'affinité des récepteurs nucléaires est à prendre en compte : le récepteur de l'œstradiol a une affinité 1 000 fois plus forte pour l'hormone naturelle que pour les pesticides organochlorés. En général, les xénobiotiques ont des affinités modérées pour leurs récepteurs (de l'ordre du μM), ce qui impose de vérifier la pertinence des observations obtenues ; seule la dioxine présente une forte affinité (nM) pour son récepteur, le AhR.

Les modèles d'étude de la toxicité des polluants sont nombreux. Nous disposons de nombreux tests *in vitro* ou *ex vivo* et chez l'animal. Ces tests sont bien caractérisés pour les composés génotoxiques même si la valeur des tests est parfois controversée. Pour les composés non génotoxiques, l'étude de leurs mécanismes d'action est moins bien structurée et dépend des expertises de chaque laboratoire, de la disponibilité et la pertinence des modèles animaux et des modèles cellulaires. Il faut souligner que les mécanismes d'action des composés purement génotoxiques ou non génotoxiques sont distincts et il est hasardeux de transposer ce qui est connu pour une catégorie à l'autre. Ceci est particulièrement important en ce qui concerne les modèles mathématiques de prédiction de toxicité à faible dose. Ces modèles sont souvent fondés sur la linéarité de la toxicité en fonction de la dose pour les composés génotoxiques, mais ceci est très discuté pour les autres composés.

46 Cependant, des travaux récents relativisent la séparation entre génotoxiques et non génotoxiques. De nombreux composés qui ne sont pas génotoxiques,

provoquent un stress oxydant pouvant altérer l'ADN et provoquer par ce biais une génotoxicité (dioxine). D'autres composés exercent eux-mêmes une action non génotoxique, mais leurs métabolites sont capables de former des adduits à l'ADN (benzopyrène). Le protocole classique de cancérogenèse chimique chez le rongeur (initiateur *versus* promoteur) peut paraître schématique dans ces conditions. De plus, l'étude des altérations géniques dans les tumeurs humaines montre une succession d'altérations conduisant à l'apparition de cancers. Enfin, outre leurs effets sur l'initiation et la promotion tumorale, les polluants pourraient provoquer la progression tumorale et éventuellement favoriser la dissémination cancéreuse et les métastases. Ce dernier aspect est malheureusement peu étudié en raison de l'absence de modèles expérimentaux pertinents.

À quoi sert la toxicologie expérimentale ?

L'objectif des travaux dans le domaine environnement-santé est d'établir une relation entre un facteur environnemental et l'apparition ou l'aggravation d'un cancer. Des études épidémiologiques sont nécessaires et peuvent se focaliser dans un premier temps sur des populations particulièrement exposées que ce soit pour des raisons professionnelles, accidentelles ou géographiques. La difficulté est par la suite de généraliser la notion de risque à la population générale exposée à de faibles doses.

Pour établir de telles relations, une difficulté majeure consiste à identifier et à mesurer l'exposition. Cette exposition ayant pu se produire des années auparavant, il s'agit de pouvoir obtenir une quantification fiable de cette exposition. Il peut s'agir de quantités résiduelles d'un composé chimique ou d'un effet biologique persistant. Cette étape-ci est difficile et fragilise nombre de travaux.

Par ailleurs, certains travaux épidémiologiques peuvent souffrir de biais ou manquer de puissance. La toxicité rapportée peut être due à des mélanges de composés, et il n'est pas aisé de savoir quel est le composé (ou le groupe de composés) responsable de l'effet.

Il est ainsi nécessaire d'établir la vraisemblance biologique d'un effet cancérogène, dans le but de définir le véritable risque engendré. La contribution de la toxicologie n'est pas équivalente dans toutes les études, mais elle est incontournable dans les contextes où les critères d'ordre épidémiologiques ne s'avèrent pas suffisamment puissants.

La toxicologie et la mise en évidence des mécanismes d'action des toxiques joue aussi un rôle important pour la recherche de marqueurs d'exposition, pour les travaux de prédiction d'un effet toxique, et intervient dans un objectif de prévention. Dans ce cadre, une bonne connaissance des mécanismes d'action a aussi un rôle économique pour permettre aux industriels d'éviter de diffuser des composés potentiellement dangereux.

En résumé, l'abord toxicologique expérimental permet :

- l'établissement de la vraisemblance biologique de la relation cause-effet ;
- une démarche de toxicologie prédictive ;
- une approche préventive en santé publique.

Il présente un intérêt économique certain pour les industriels.

Difficultés de la toxicologie expérimentale

Des travaux sur les mécanismes d'action d'un polluant ou d'un facteur de l'environnement sont conduits dans des systèmes modèles. Les modèles animaux sont souvent utilisés mais leur pertinence par rapport à la situation chez l'homme est parfois mise en cause ou non établie. Des modèles *ex vivo* ou *in vitro* provenant d'échantillons humains sont aussi utilisés mais critiqués puisque, justement, ce ne sont pas des études sur organismes entiers. Il est souvent nécessaire de disposer d'un faisceau d'arguments pour conforter la relation entre les propriétés biologiques d'un facteur de l'environnement et son rôle dans l'apparition des cancers.

Il faut cependant souligner que la connaissance du mode d'action permet de mieux savoir si des observations faites chez l'animal sont transposables à l'homme. Des exemples d'échec relatif du modèle animal illustrent ce point (Meek et coll., 2003).

Concernant le limonème, la cancérogénicité rénale de ce composé chez le rat mâle est liée à sa liaison à une protéine, l'alpha-2-microglobuline. Or, cette protéine est spécifique du rat et aucun équivalent n'est retrouvé chez l'homme. Le modèle animal n'est donc pas transposable.

Les proliférateurs de péroxysomes sont de puissants cancérogènes hépatiques chez le rongeur mais, en ce qui concerne les fibrates, ils ne le sont pas chez l'homme. Cette différence peut s'expliquer par la différence de la quantité de récepteur de ces composés (PPAR) entre l'homme et le rongeur. D'autre part, les récepteurs PPAR humains et de rongeurs semblent avoir des effets géniques distincts, parfois même opposés.

La dioxine est un puissant cancérogène chez certaines souches de rongeur. Ses effets chez l'homme semblent beaucoup plus modérés. Or, dans les souches de rongeur sensibles, l'affinité du récepteur de la dioxine AhR pour ce polluant est 10 à 100 fois plus forte que l'affinité du récepteur humain pour ce polluant, ce qui rend compte de la différence de sensibilité observée.

Ainsi une meilleure connaissance du mode d'action permet de mieux juger de la pertinence d'un modèle animal ou d'un modèle cellulaire pour la toxicité humaine d'un polluant.

Nouvelles méthodologies

La toxicologie expérimentale ne pourra que profiter des nouvelles technologies de génomique, protéomique, métabonomique. Ces approches à grande échelle devraient aider à mieux comprendre les mécanismes d'action, à comparer les effets dans différentes espèces, à fournir de nouveaux marqueurs biologiques et à contribuer à la toxicologie prédictive. D'autres technologies sont aussi utiles, notamment les méthodes analytiques de dosages des polluants, mais aussi les approches transgéniques visant à « humaniser » les modèles animaux comme la souris pour les rapprocher de la situation chez l'homme et améliorer la transposition des résultats chez l'animal par rapport à l'homme.

Questions et défis à venir de la toxicologie expérimentale

Malgré les progrès récents, de nombreuses questions qui préoccupent les autres champs d'activité en environnement-santé restent en suspens. Nous devrions pouvoir mieux comprendre et mieux prédire les effets des expositions chroniques à de faibles doses de polluants qui demeurent un problème non résolu en particulier dans le domaine du cancer. Nous devrions progresser dans la compréhension des effets des mélanges puisque la plupart des contaminations sont multiples. Or si nous commençons à connaître le mode d'action de certains polluants, nous savons peu de choses sur les effets de mélanges, et sur les interactions entre les modes d'action (synergie, opposition, indépendance). Ceci est crucial pour certains contaminants qui sont souvent associés (pesticides et dioxines) ou pour les contaminants associés à des particules (constituants de particules atmosphériques). Enfin, il semble que de nombreux polluants aient des effets multiples et il ne suffit pas de se contenter du premier mécanisme d'action trouvé, mais d'envisager l'ensemble des mécanismes possibles (exemple du métal Cd qui est aussi un perturbateur endocrinien). Des travaux récents indiquent également que même lorsque différents polluants ont le même récepteur, leurs effets peuvent diverger dans la mesure où le mode d'activation du récepteur dépend de la nature du ligand.

En conclusion, la toxicologie expérimentale est un maillon essentiel de la recherche dans le domaine environnement-cancer. Elle ne peut pas remplacer l'épidémiologie dans la mise en évidence de la relation entre un polluant et la pathologie cancéreuse, mais elle peut y contribuer fortement en établissant la vraisemblance biologique. Les autres applications de l'approche expérimentale sont dans le renforcement de la toxicologie prédictive, le développement de marqueurs d'exposition et une meilleure définition des sources. Ces applications ne doivent pas occulter l'intérêt cognitif de cette discipline.

De nombreuses questions restent posées à l'approche expérimentale en particulier dans le domaine des faibles doses, des mélanges et des modes d'action complexes. De nouvelles technologies devraient aider à répondre à cette attente.

BIBLIOGRAPHIE

- BRITTON M. The epidemiology of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002, **29** : 18-25
- BRUNING T, BOLT HM. Renal toxicity and carcinogenicity of trichloroethylene : key results, mechanisms, and controversies. *Crit Rev Toxicol* 2000, **30** : 253-285
- CZENE K, LICHTENSTEIN P, HEMMINKI K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer* 2002, **99** : 260-266
- FOULKES WD. Of mice and women. *Cancer Cell* 2002, **1** : 11-12
- GREEN DR, EVAN GI. A matter of life and death. *Cancer Cell* 2002, **1** : 19-30
- HECHT SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91** : 1194-1210
- HEMMINKI K, DONG C, VAITTINEN P. Cancer risks to spouses and offspring in the Family-Cancer Database. *Genet Epidemiol* 2001, **20** : 247-257
- INCE TA, WEINBERG RA. Functional genomics and the breast cancer problem. *Cancer Cell* 2002, **1** : 15-17
- LICHTENSTEIN P, HOLM NV, VERKASALO PK, ILIADOU A, KAPRIO J, et coll. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000, **343** : 78-85 (commentaires *N Engl J Med* 2000, **343** : 1494)
- MEEK ME, BUCHER JR, COHEN SM, DELLARCO V, HILL RN, et coll. A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic mode of action. *Crit Rev Toxicol* 2003, **33** : 591-653
- ORSULIC S, LI Y, SOSLOW RA, VITALE-CROSS LA, SILVIO GUTKIND J, VARMUS HE. Induction of ovarian cancer by defined multiple genetic changes in a mouse model system. *Cancer Cell* 2002, **1** : 53-62
- POTT P. 1775 repris dans *Natl Cancer Inst Monograph*, 1963, **10** : 7
- SAWYERS CL. Disabling Abl-perspectives on Abl kinase regulation and cancer therapeutics. *Cancer Cell* 2002, **1** : 13-15
- TUCKER MA, GOLDSTEIN AM. Melanoma etiology : where are we ? *Oncogene* 2003, **22** : 3042-3052
- WEBER BL. Cancer genomics. *Cancer Cell* 2002, **1** : 37-47