



LE CIRC RENFORCE SES OBSERVATIONS SUR PLUSIEURS CANCEROGENES LIES AUX HABITUDES PERSONNELLES ET AUX EXPOSITIONS MENAGERES

Le CIRC a mis à jour ses évaluations de plusieurs expositions liées aux habitudes personnelles et d'expositions ménagères qui causent le cancer, dont le tabac, la noix d'arec, l'alcool et la fumée de charbon domestique. Cette mise à jour a été réalisée avec l'avis de 30 experts venus de 10 pays différents et réunis au CIRC en octobre 2009. Ces évaluations seront publiées dans la partie E ("*Habitudes personnelles et expositions ménagères*") du volume 100 des Monographies du CIRC, qui compile les informations actuellement disponibles sur l'ensemble des plus de 100 cancérigènes pour l'homme qui ont été identifiés à ce jour. Les autres parties du Volume 100 concernent (A) *Les produits pharmaceutiques*, (B) *Les agents biologiques*, (C) *Les métaux, l'arsenic, les poussières et les fibres*, (D) *Les rayonnements*, et (F) *Les agents chimiques et les professions qui y sont liées*.

Tabac et cancer : nouvelles données, davantage de localisations anatomiques

Le tabagisme est la principale cause de cancer dans le monde, et plus d'un milliard de personnes sont des fumeurs aujourd'hui. De nouvelles études apportent suffisamment d'éléments(1) pour ajouter les cancers du côlon et du rectum et de l'ovaire (type mucineux) à la liste déjà longue des cancers causés par le tabagisme(2).

Plus de 130 études épidémiologiques sur le tabagisme et le cancer du sein ont été passées en revue. De grandes études de cohorte publiées au cours des 5 dernières années montrent une association positive avec le cancer du sein. De nombreuses substances chimiques présentes dans la fumée de tabac provoquent des tumeurs des glandes mammaires chez l'animal; ces cancérigènes atteignent le sein chez la femme et s'y accumulent dans les tissus adipeux. Ces observations combinées ont amené le Groupe de travail à conclure que le tabagisme peut aussi être une cause de cancer du sein.

En outre, un lien de causalité entre le tabagisme des parents et le cancer chez les enfants a été établi. Quatre études récentes ont montré que les enfants nés de parents qui fumaient (père et/ou mère, pendant la période avant la conception et/ou pendant la grossesse) sont à risque significativement plus élevé d'hépatoblastome, un cancer rare qu'on pense être d'origine fœtale. La *United Kingdom Childhood Cancer Study* a rapporté des risques relatifs de 1,9 et 2,0, respectivement, pour le tabagisme paternel ou maternel seulement, risque relatif qui passait à 4,7 (IC à 95%: 2-13) lorsque les deux parents fumaient. Les résultats suggèrent également un risque accru de leucémie infantile: particulièrement remarquable, une méta-analyse de 11 études a trouvé une association entre le tabagisme paternel pré-conception et la leucémie infantile.

Tabagisme passif

Le tabagisme passif est cancérigène pour l'homme (Groupe 1), provoquant le cancer du poumon. En outre, on dispose maintenant d'un certain nombre d'indications d'un lien avec les cancers du larynx et du pharynx. Étant donné que la fumée secondaire contient la plupart des constituants de la fumée principale, elle peut aussi être associée à d'autres localisations de cancer.

De nombreux types de tabac non fumé sont commercialisés pour une utilisation par voie orale ou nasale, et tous contiennent de la nicotine et les nitrosamines spécifiques au tabac, y compris la NNN (N'-nitrosomonocotine) et le NNK (Nitrosométhylamino-4 (pyridyl-3)-1 butanone-1). Des centaines de millions de personnes consomment du tabac non fumé, principalement en Inde et en Asie du Sud, ainsi qu'en Suède et aux USA. En plus des conclusions précédentes, que l'utilisation du tabac non fumé provoque le cancer de la cavité buccale et du pancréas, il existe maintenant des indications suffisantes pour son rôle dans le cancer de l'œsophage.

Le tabagisme actif, le tabagisme passif et la consommation de tabac non fumé ont tous été réaffirmés comme cancérigènes pour l'homme (Groupe 1), avec le NNK et la NNN.

Chique de bétel

La chique de bétel est mâchée couramment en Inde et en Asie du sud : on estime à 600 millions de personnes environ le nombre de chiqueurs, avec une prévalence allant jusqu'à 80% dans certaines régions de l'Inde. La chique de bétel se compose généralement de noix d'arec, de feuilles de bétel, de cachou et de chaux éteinte, et du tabac y est fréquemment ajouté. Des nitrosamines cancérigènes issues de la noix d'arec, l'ingrédient principal de la chique de bétel, se forment dans la salive des chiqueurs. La noix d'arec, consommée par voie buccale induit des troubles pré-néoplasiques qui ont une forte propension à progresser vers un cancer. Dans certaines régions de l'Inde, le cancer de la



cavité buccale est le type le plus répandu de cancer. La classification en Groupe 1 (cancérogène pour l'homme) de la chique de bétel, avec ou sans tabac, ainsi que de la noix d'arec, a été réaffirmée. En plus du cancer de la cavité buccale, la chique de bétel sans tabac est maintenant associée au cancer de l'œsophage (indications suffisantes) et au cancer du foie (indications limitées(1)).

Boissons alcooliques

On estime à près de 2 milliards le nombre d'adultes dans le monde qui consomment régulièrement des boissons alcooliques, avec une consommation quotidienne moyenne de 13 g d'éthanol (environ un verre). Il a déjà été démontré que la consommation d'alcool provoque le cancer de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du côlon et du rectum, du foie et du sein chez la femme, il existe maintenant aussi des indications d'une association avec le cancer du pancréas. Le risque relatif de cancer du sein augmente avec la consommation d'alcool d'environ 10% par 10g/jour(3).

Risque accru pour les populations est-asiatiques lié au métabolisme de l'alcool

La consommation d'alcool résulte en une exposition à l'acétaldéhyde, présent dans la boisson elle-même et également formé lorsque le corps le métabolise. L'alcool est métabolisé en acétaldéhyde, (qui est une substance chimique génotoxique), qui est ensuite métabolisé en acétate (une substance chimique inoffensive) par des enzymes appelées aldéhyde-déshydrogénases (ALDH). Une proportion élevée de personnes d'origine est-asiatique à travers le monde (jusqu'à 30% dans certaines populations) porte une enzyme inactive (connue sous le nom de *ALDH2*2*) dont l'activité enzymatique résiduelle n'est que de 10% environ de l'activité de l'enzyme ALDH. Les porteurs de l'enzyme inactive sont extrêmement lents à métaboliser l'acétaldéhyde et, par conséquent, ils ont des niveaux internes plus élevés d'acétaldéhyde et présentent donc des risques beaucoup plus élevés de cancer de l'œsophage et de cancers de la tête et du cou par rapport aux personnes dotées de l'enzyme active. Le Groupe de travail a conclu que l'acétaldéhyde associé à la consommation d'alcool est cancérogène pour l'homme (Groupe 1) et a confirmé le classement dans le Groupe 1 de la consommation d'alcool et de l'éthanol dans les boissons alcooliques.

Emissions résultant de la combustion domestique de charbon pour la cuisine et le chauffage

La moitié de la population mondiale environ, surtout dans les pays à ressources faibles et moyennes, utilise des combustibles fossiles pour la cuisson ou le chauffage, souvent dans des espaces mal ventilés. Le Groupe de travail a réaffirmé le caractère cancérogène pour l'homme des émissions de fumées provenant de la combustion du charbon domestique. Les femmes et les jeunes enfants, qui passent plus de temps à l'intérieur, sont les personnes les plus fortement exposées.

Poisson salé

On consomme du poisson conservé par le sel dans plusieurs régions du monde, notamment en Asie du sud. Le poisson salé façon chinoise provoque le cancer du rhinopharynx, et peut également provoquer le cancer de l'estomac. Des composés N-nitrosés sont susceptibles de se former durant le traitement et le stockage des poissons, mais aussi de façon endogène, après ingestion, et ces composés peuvent agir comme des agents cancérogènes. La réactivation du virus d'Epstein-Barr par les substances chimiques présentes dans le poisson salé peut aussi être un mécanisme de la cancérogenèse.

Le tabagisme, la consommation d'alcool et la chique de bétel/noix d'arec sont des habitudes très répandues et nocives pour lesquelles l'exposition est évitable au niveau individuel. Bien que la consommation de tabac, d'alcool ou la chique de bétel/noix d'arec soit souvent considérée comme un comportement individuel ou lié à un "mode de vie", ces produits, et notamment le tabac et la noix d'arec, sont très addictifs. En outre, le marketing et les facteurs sociaux poussent fortement beaucoup de jeunes à prendre ces habitudes addictives. Le choix de commencer à consommer ces substances se fait souvent dans l'enfance et l'addiction maintient cette consommation par la suite.

Notes :

¹ Voir à la fin du texte pour une définition des indications de cancérogénicité et des Groupes de la classification du CIRC.

² Le tabagisme provoque des cancers de la cavité buccale, de l'oro-, du rhino- et de l'hypopharynx, de l'œsophage (adénocarcinome et carcinome spinocellulaire), de l'estomac, du côlon et du rectum, du foie, du pancréas, de la cavité nasale et du sinus paranasal, du larynx, du poumon, du col de l'utérus, de l'ovaire (mucineux), de la vessie, du rein (corps et bassin), de l'uretère et de la moelle osseuse (leucémie myéloïde).

³ Par exemple, le risque de cancer du sein d'une femme qui consomme en moyenne 20 grammes d'éthanol par jour (1.5 à 2 verres par jour environ) serait 1,2 fois plus élevé que celui d'une femme qui ne boit pas, tous les autres facteurs étant égaux.



Les Monographies du CIRC

Que sont les Monographies du CIRC ?

Les Monographies du CIRC identifient les facteurs environnementaux susceptibles d'accroître le risque de cancer chez l'homme. Il s'agit de produits chimiques, de mélanges complexes, d'expositions professionnelles, d'agents physiques et biologiques, et de facteurs comportementaux. Les organismes de santé publique utilisent ensuite ces informations comme support scientifique dans leurs actions visant à prévenir l'exposition à ces cancérrogènes potentiels. Des groupes de travail interdisciplinaires composés d'experts scientifiques internationaux examinent les études publiées et évaluent le degré de risque de cancérogénicité présenté par un agent. Les principes, procédures et critères scientifiques qui guident l'évaluation sont décrits dans le Préambule aux Monographies du CIRC.

Depuis 1971, plus de 900 agents ont été évalués parmi lesquels 400 ont été classés comme étant cancérrogènes ou potentiellement cancérrogènes pour l'homme.

Définitions

Groupe 1: L'agent est *cancérogène pour l'homme*.

Cette catégorie n'est utilisée que lorsqu'on dispose d'*indications suffisantes* de cancérogénicité pour l'homme. Exceptionnellement, un agent peut être placé dans cette catégorie lorsque les indications de cancérogénicité pour l'homme ne sont pas tout à fait suffisantes, mais qu'il existe des *indications suffisantes* de sa cancérogénicité chez l'animal de laboratoire et de fortes présomptions que l'agent agit suivant un mécanisme de cancérogénicité reconnu.

Groupe 2.

Cette catégorie comprend les agents pour lesquels, au maximum, on a obtenu des indications de cancérogénicité pour l'homme presque suffisantes et, au minimum, on ne dispose d'aucune donnée concernant l'homme mais on dispose d'indications suffisantes de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire. Lesdits agents sont classés soit dans le groupe 2A (*probablement cancérogène pour l'homme*), soit dans le groupe 2B (*peut-être cancérogène pour l'homme*) sur la base d'indications épidémiologiques et expérimentales de cancérogénicité de données mécanistiques et d'autres renseignements pertinents. Les termes probablement cancérogène et peut-être cancérogène n'ont pas de signification quantitative et ne sont utilisés que pour décrire différents niveaux de données de cancérogénicité chez l'homme, *probablement cancérogène* signifiant un niveau d'indication plus élevé que *peut-être cancérogène*.

Groupe 2A : L'agent est *probablement cancérogène pour l'homme*.

On fait appel à cette catégorie lorsque l'on dispose d'*indications limitées de cancérogénicité* chez l'homme et d'*indications suffisantes de cancérogénicité* chez l'animal de laboratoire. Dans certains cas, un agent peut être classé dans cette catégorie lorsque l'on dispose d'*indications insuffisantes* de cancérogénicité pour l'homme et d'*indications suffisantes* de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire et de fortes présomptions que la cancérogenèse s'effectue par un mécanisme qui fonctionne également chez l'homme. Exceptionnellement, un agent peut être classé dans cette catégorie sur la base d'*indications limitées* de cancérogénicité pour l'homme. Un agent peut être rangé dans cette catégorie s'il appartient clairement, sur la base de considérations mécanistiques, à une classe d'agents dont un ou plusieurs membres ont été classés dans le Groupe 1 ou le Groupe 2A.

Groupe 2B : L'agent est *peut-être cancérogène pour l'homme*.

Cette catégorie concerne les agents pour lesquels on dispose d'*indications limitées* de cancérogénicité chez l'homme, et d'*indications insuffisantes* de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire. On peut également y faire appel lorsque l'on dispose d'*indications insuffisantes* de cancérogénicité pour l'homme, mais que l'on dispose d'*indications suffisantes* de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire. Dans certains cas, peut être classé dans ce groupe un agent pour lequel on dispose d'*indications insuffisantes* de cancérogénicité chez l'homme et pas d'*indications suffisantes* d'une action cancérogène chez l'animal de laboratoire, corroborées par des données mécanistiques et d'autres données pertinentes. Un agent peut être classé dans cette catégorie sur la seule base d'indications solides provenant de données mécanistiques et autres.

Groupe 3 : L'agent est *inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme*.



Cette catégorie comprend essentiellement les agents pour lesquels les indications de cancérogénicité sont *insuffisantes* chez l'homme et *insuffisantes* ou *limitées* chez l'animal de laboratoire.

Exceptionnellement, les agents pour lesquels les indications de cancérogénicité sont *insuffisantes* chez l'homme mais *suffisantes* chez l'animal de laboratoire peuvent être classés dans cette catégorie lorsqu'il existe de fortes présomptions que le mécanisme de la cancérogénicité chez l'animal de laboratoire ne fonctionne pas chez l'homme.

On classe aussi dans cette catégorie les agents qui ne correspondent à aucune des autres catégories.

Une évaluation dans le Groupe 3 n'est pas une décision de non-cancérogénicité ou de sûreté globale. Cela signifie souvent que davantage de recherches sont nécessaires, notamment quand les expositions sont très répandues ou que les données sur le cancer sont compatibles avec des interprétations divergentes.

Groupe 4 : L'agent n'est probablement pas cancérogène pour l'homme.

Relèvent de cette catégorie les agents pour lesquels on dispose d'*indications suggérant une absence de cancérogénicité* chez l'homme ainsi que chez l'animal de laboratoire. Dans certains cas, peuvent être classés dans ce groupe des agents pour lesquels les *indications de cancérogénicité pour l'homme* sont *insuffisantes*, mais pour lesquels on dispose d'*indications suggérant une absence de cancérogénicité* chez l'animal de laboratoire, constamment et fortement corroborées par une large gamme de données mécanistiques et d'autres données pertinentes.

Définition des degrés d'indications de cancérogénicité, tels qu'ils sont utilisés dans les Monographies du CIRC pour les études portant sur l'homme

Les indications de cancérogénicité provenant d'études portant sur l'homme sont classées dans l'une des catégories suivantes :

Indications de cancérogénicité suffisantes : le Groupe de travail considère qu'une relation de cause à effet a été établie entre l'exposition à l'agent et le cancer chez l'homme. En d'autres termes, une relation positive a été établie entre l'exposition et la survenue de cancers, dans le cadre d'études où les effets du hasard, de biais et de facteurs de confusion ont pu être exclus avec suffisamment de certitude. Une déclaration selon laquelle il existe des *indications suffisantes* est suivie d'une phrase séparée permettant d'identifier le ou les organes ou tissus cibles où un risque accru de cancer a été observée chez l'homme. L'identification d'un organe ou de tissus cibles n'empêche pas que l'agent puisse provoquer le cancer sur d'autres localisations.

Indications de cancérogénicité limitées : une association positive a été établie entre l'exposition à l'agent considéré et la survenue de cancers, et le groupe de travail estime qu'une interprétation causale de cette association est crédible, mais il n'a pas été possible d'exclure avec suffisamment de certitude que le hasard, des biais ou des facteurs de confusion aient pu jouer un rôle.

Indications de cancérogénicité insuffisantes : les études disponibles ne sont pas d'une qualité, d'une concordance ou d'une puissance statistique suffisantes pour permettre de conclure à l'existence ou non d'une relation de cause à effet entre l'exposition et le cancer, ou bien aucune donnée sur le cancer chez l'homme n'est disponible.

Indications d'une absence de cancérogénicité : on dispose de plusieurs études suffisantes, couvrant la totalité des niveaux d'exposition connus pour être rencontrés chez l'homme et dont les résultats, concordants, ne font pas ressortir d'association positive entre l'exposition à l'agent et le cancer étudié et ce, quel que soit le niveau d'exposition examiné. Les résultats de ces études, seuls ou combinés, devraient disposer d'intervalles de confiance étroits, dont la limite supérieure devrait être proche d'une valeur nulle (par exemple un risque relatif de 1,0). Biais et facteurs de confusion doivent être exclus avec une certitude raisonnable, et les études devraient avoir un suivi suffisamment long. Lorsque les renseignements disponibles suggèrent 'une absence de cancérogénicité', cette conclusion ne peut s'appliquer qu'aux localisations tumorales, aux conditions et niveaux d'exposition et à la durée d'observation pris en considération dans les études dont on dispose. Au demeurant, l'éventualité de l'existence d'un risque très faible aux niveaux d'exposition étudiés ne peut jamais être exclue.

Dans certains cas, les catégories précitées peuvent être utilisées pour classer le degré d'indications de cancérogénicité pour certains organes ou tissus.

Centre international de Recherche sur le Cancer



Organisation
mondiale de la Santé

Pour plus d'information, contacter le Dr Béatrice Secretan (Responsable de la réunion d'octobre 2009 secretan@iarc.fr), ou le Dr Vincent Cogliano, Chef du Programme des Monographies du CIRC, à cogliano@iarc.fr, ou Nicolas Gaudin, à gaudin@iarc.fr, Groupe Communication du CIRC.

Site des Monographies du CIRC : <http://monographs.iarc.fr/indexfr.php>

Site du CIRC : <http://www.iarc.fr/indexfr.php>

Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) fait partie de l'Organisation mondiale de la Santé. Sa mission consiste à coordonner et à mener des recherches sur les causes du cancer chez l'homme et sur les mécanismes de la cancérogenèse, ainsi qu'à élaborer des stratégies scientifiques de lutte contre le cancer. Le Centre participe à des recherches épidémiologiques et expérimentales, et assure la diffusion de l'information scientifique au moyen de publications, de conférences, de cours, et de bourses d'études.