

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale (Afsse).

Il s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du dernier semestre 2004. Environ 200 articles et documents ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'expertise collective de l'Inserm a assuré la coordination de cette expertise collective avec le Département animation et partenariat scientifique (Daps) pour l'instruction du dossier et avec le service de documentation du Département de l'information scientifique et de la communication (Disc) pour la recherche bibliographique.

Groupe d'experts et auteurs

Denis BARD, évaluation du risque en santé environnementale, École nationale de santé publique, Rennes

Robert BAROUKI, toxicologie moléculaire, Inserm UMR-S490, Paris

Simone BENHAMOU, épidémiologie génétique des cancers, Inserm EMI 00-06, Université d'Evry

Jacques BÉNICHOU, biostatistique, Unité de biostatistique, Université et CHU de Rouen

Jacqueline CLAVEL, épidémiologie des cancers, Inserm U170 et Registre national des hémopathies malignes de l'enfant, Villejuif

Éric JOUGLA, centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Inserm CépiDc, Le Vésinet

Guy LAUNOY, épidémiologie des cancers, Inserm ERI3, Réseau Francim des registres du cancer, Caen

A été auditionné

Jacques ESTÈVE, Service de biostatistiques, Université Claude Bernard, Lyon

Coordination scientifique et éditoriale

Fabienne BONNIN, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Catherine CHENU, chargée d'expertise, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Jeanne ÉTIEMBLE, directrice, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Assistance bibliographique

Chantal RONDET-GRELLIER, documentaliste, Centre d'expertise collective de l'Inserm, faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Sommaire

Avant-propos	XI
I Données épidémiologiques	
Introduction	3
1 Incidence et évolution des cancers de l'adulte en France	5
2 Mortalité par cancer dans l'Union Européenne et situation de la France	11
3 Incidence et évolution des cancers de l'enfant en France	21
II Éléments de méthodologie	
Introduction	31
4 Critères de causalité	33
5 Environnement et cancer : apport de la toxicologie	43
6 Facteurs de susceptibilité génétique au cancer	51
7 Relation dose-réponse et analyse des risques de cancer	57
8 Risque attribuable	69

Avant-propos

En dépit des efforts importants réalisés dans la recherche sur le cancer depuis plusieurs décennies, l'incidence et la mortalité n'ont pas baissé au même rythme que pour d'autres pathologies. La prévention primaire reste donc l'approche pertinente pour diminuer la mortalité à travers la baisse de l'incidence.

Il est généralement admis que l'exposition environnementale est diversement impliquée dans l'étiologie de la majorité des cancers. Pour certains, la moitié des cas de cancers pourrait être évitée en appliquant les connaissances étiologiques existantes ; cette estimation est très débattue, à défaut de critères faisant consensus dans la communauté scientifique.

Dans ce contexte, l'Afsse a sollicité l'Inserm pour identifier, dans une première expertise, les cancers qui présentent une augmentation de l'incidence en France qui ne résulterait pas seulement d'une amélioration des critères et techniques de diagnostic ou des stratégies de dépistage. Dans l'objectif d'évaluer le rôle possible de facteurs de risques liés à l'environnement, il s'agit de définir une démarche méthodologique de recherche du lien étiologique entre l'exposition à un ou plusieurs facteurs environnementaux et la survenue de différents types de cancer, ainsi que les conditions pour quantifier le risque attribuable à ces différents facteurs.

Dans cette première expertise, le groupe d'experts a appuyé sa réflexion sur la grille de questions suivantes :

- Quels sont les cancers chez l'adulte et l'enfant pour lesquels on observe en France une augmentation de l'incidence et de la mortalité ?
- Comment se situe la France parmi les pays européens pour la mortalité par type de cancer ?
- Quelles sont les approches épidémiologiques permettant de rechercher un lien de causalité entre un facteur d'exposition et un cancer ?
- Quel est l'apport des études expérimentales pour établir la plausibilité biologique d'une relation causale entre un facteur d'exposition et un cancer ?
- Comment interviennent les facteurs de susceptibilité génétique dans la relation causale ?
- Quels sont les modèles permettant d'étudier les effets d'expositions multiples à faibles doses ?
- Quelles sont les méthodes utilisées pour estimer le risque attribuable aux différents facteurs environnementaux ?

Au cours de 4 séances de travail, les experts ont analysé la revue de la littérature internationale et les données françaises sur ces différentes questions et élaboré un rapport structuré en 8 chapitres.

Sur la base de la démarche méthodologique définie dans cette première expertise, il est convenu que l'Afsse demandera à l'Inserm de conduire plusieurs expertises thématiques visant à dresser l'état des connaissances sur les facteurs environnementaux qui pourraient contribuer à l'augmentation de l'incidence des cancers considérés, que ces facteurs de risque soient présents dans l'environnement général ou dans l'environnement professionnel. Ces connaissances sont de nature à éclairer l'action publique en vue de la prévention des risques environnementaux.

I

Données
épidémiologiques

Introduction

L'augmentation de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2000 est estimée à environ 60 %. Cette augmentation est due en partie au vieillissement de la population ; mais lorsque ce taux d'incidence est standardisé sur l'âge, il reste une augmentation de 30 % de l'incidence des cancers en France. De nombreux facteurs peuvent expliquer cette augmentation : un meilleur diagnostic, une surveillance de la population plus efficace ou bien une susceptibilité plus importante à développer la pathologie. Pour comprendre l'évolution de l'augmentation des cas de cancer et pour analyser l'influence respective des différents facteurs, il est essentiel d'observer la tendance de l'incidence par localisation tumorale.

Chez les enfants et adolescents, les données européennes de la base ACCIS (*Automated childhood cancer information system*) indiquent une augmentation de l'incidence depuis les années 1970 avec une accélération de la tendance. Les données américaines rapportent également une augmentation de l'incidence des cancers de l'enfant semblable à celle de l'adulte (environ 25 %) à partir de 1975 avec une stabilisation depuis 1990. En France, les données disponibles à partir des registres régionaux sur la période 1990-1999 ne montrent pas d'augmentation de l'incidence des cancers de l'enfant.

Dans la population européenne, environ 1 % des cancers touchent les patients de moins de 20 ans. Cette fréquence peu élevée rend difficile l'étude des facteurs de risque. Cette difficulté est accentuée par le fait que beaucoup de types de tumeurs sont spécifiques de l'enfant.

Au début des années 2000, les cancers sont la première cause de mortalité dans la population masculine en France et la deuxième cause dans la population féminine après les maladies cardiovasculaires. Le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme sont respectivement la cause du plus grand nombre de décès.

L'analyse des données de la mortalité par cancer dans l'Union Européenne (UE) permet de caractériser la situation de la France. Toutes localisations confondues, le taux de décès par cancer est plus élevé en France pour les hommes que dans les autres pays. Le cancer du poumon contribue pour environ 30 % à l'ensemble de la mortalité par cancer chez les hommes en Europe. L'analyse des données européennes devrait également permettre de mettre « indirectement » en évidence la disparité des facteurs de risque et des pratiques de prévention.

1

Incidence et évolution des cancers de l'adulte en France

En l'absence de données réelles d'incidence observées sur l'ensemble du territoire national, l'évolution du nombre de cas de cancers en France ne peut être qu'estimée.

Cette estimation est réalisée à partir des données de mortalité disponibles pour la France entière et des données d'incidence disponibles uniquement dans les départements couverts par un registre de cancer. La méthodologie du recueil des cas par les registres de cancer, la méthodologie statistique utilisée pour produire cette estimation, ainsi que tous les résultats utilisés sont détaillés dans l'ouvrage réalisé par le réseau FRANCIM des registres français de cancer, et l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) (Remontet et coll., 2002).

La principale hypothèse sur laquelle repose cette estimation est la constance du rapport mortalité/incidence, pour un sexe, un âge et une cohorte donnée, entre les départements français non couverts par un registre et ceux couverts par un registre.

Evolution de la fréquence des cancers au cours des 20 dernières années

Entre 1980 et 2000, le nombre de nouveaux cas annuels de cancer en France est passé de 170 000 à 278 000, soit une augmentation de 63 %, un peu plus importante chez les hommes (97 000 à 161 000 ; 66 %) que chez les femmes (73 000 à 117 000 ; 60 %) (tableau 1.1).

On estime que 45 % de l'augmentation du nombre de cas sont dus aux évolutions démographiques de la société française (croissance et vieillissement de la population) et que 55 % de l'augmentation sont dus à une progression de la fréquence (incidence) des cancers à âge constant (figure 1.1).

L'augmentation de l'incidence est variable d'une localisation à une autre. L'ouvrage de Remontet et coll. (2002) fournit pour chaque localisation cancéreuse le taux annuel moyen d'évolution (en %) de l'incidence standardisée par âge entre 1978 et 2000. Les graphiques suivants (figures 1.2 et 1.3)

Tableau 1.1 : Augmentation du nombre de cas de cancers en France

	1980	2000	Augmentation
Hommes	97 000	161 000	+ 66 %
Femmes	73 000	117 000	+ 60 %
Ensemble	170 000	278 000	+ 63 %

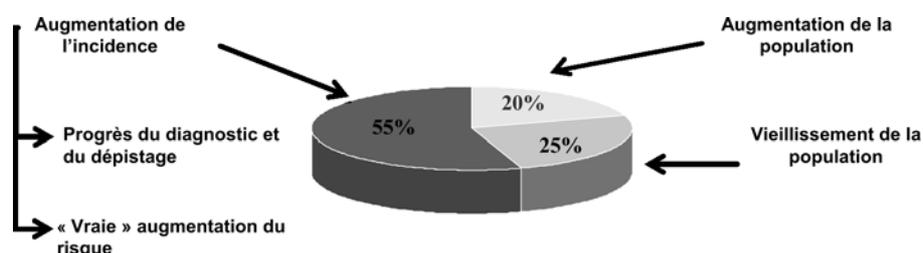


Figure 1.1 : Répartition des causes de l’augmentation du nombre de cas de cancers en France (d’après Remontet et coll., 2002)

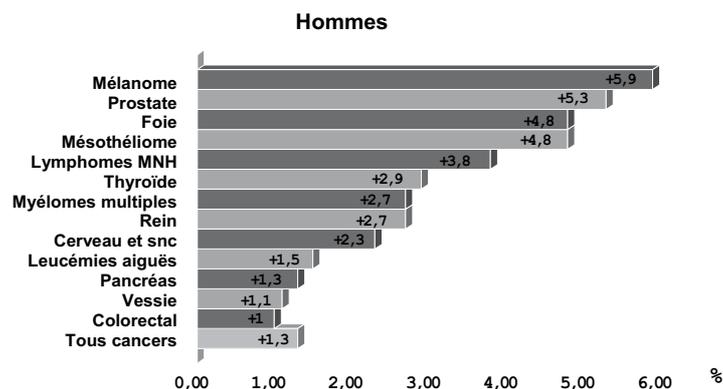


Figure 1.2 : Taux annuel moyen d’augmentation de l’incidence des cancers en France (1978-2000) (≥ 1 %) chez les hommes

classent pour chaque sexe toutes les localisations cancéreuses pour lesquelles l’augmentation annuelle d’incidence était égale ou supérieure à 1 %, par ordre décroissant de cette augmentation d’incidence.

Chez l’homme, les cinq cancers dont l’augmentation d’incidence a été la plus forte entre 1978 et 2000 sont : le mélanome de la peau, le cancer de la prostate, le cancer du foie, le mésothéliome de la plèvre et le lymphome malin non hodgkinien. Chez la femme, ce sont le mésothéliome de la plèvre, le cancer de la thyroïde, le cancer du poumon, le mélanome de la peau et le rein.

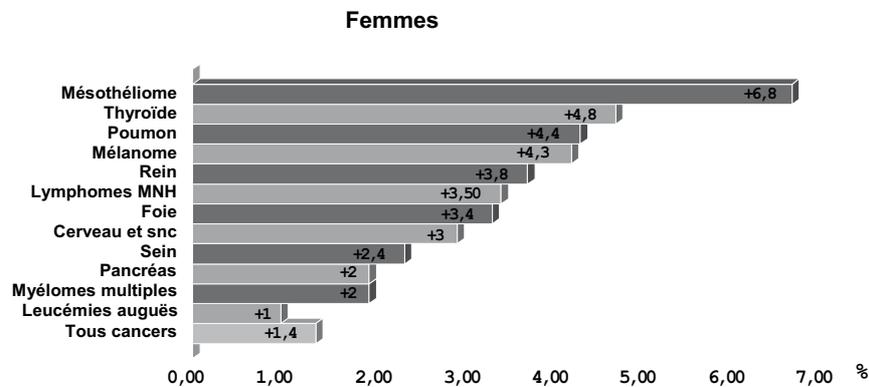


Figure 1.3 : Taux annuel moyen d'augmentation des cancers en France (1978-2000) (> 1 %) chez les femmes

En terme de santé publique, pour estimer le poids relatif d'une localisation de cancer, on doit aussi considérer le niveau moyen de l'incidence annuelle. Ainsi, par exemple, une augmentation annuelle de 10 % de l'incidence du mésothéliome entraînerait l'apparition d'environ 100 nouveaux cas chaque année alors qu'une augmentation trois fois moins importante du cancer du poumon conduirait à l'apparition de 1 000 nouveaux cas de cancers.

À côté du critère pourcentage de variation annuelle, il est intéressant de faire figurer un critère qui combine la fréquence moyenne et le niveau d'augmentation. Le tableau 1.II classe les 15 cancers pour lesquels le nombre annuel moyen de nouveaux cas supplémentaires (seuil à 30) a été le plus important en France en 1980 et 2000.

Au regard du nombre annuel moyen de nouveaux cas supplémentaires dus à l'augmentation de l'incidence, deux localisations ont une importance majeure : le cancer de la prostate et le cancer du sein qui représentent à eux seuls plus de 50 % des nouveaux cas supplémentaires de cancer dus à l'augmentation de l'incidence (figure 1.4). Le mésothéliome qui fait partie des cancers dont l'augmentation relative est une des plus importantes est, au regard de ce critère, classé 14^e en ordre d'importance.

Le choix d'un critère de classement des cancers en fonction de leur évolution sur les 20 dernières années dépend entièrement de la nature de la question posée. Si l'on privilégie la dimension quantitative, le critère qui combine niveau d'incidence moyen et variation relative annuelle moyenne paraît le plus pertinent.

Tableau 1.II : Cancers pour lesquels le nombre annuel moyen de nouveaux cas a été le plus important en France entre 1978 et 2000

Localisation	Variation annuelle en %		Variation annuelle en effectif (nombre de nouveaux cas supplémentaires dus à l’augmentation de l’incidence)
	Hommes	Femmes	
Prostate	+ 5,33		2 150
Sein		+ 2,42	1 010
Lymphomes MNH	+ 3,82	+ 3,46	360
Mélanome peau	+ 5,93	+ 4,33	360
Colorectal	+ 0,99	+ 0,83	330
Poumon	+ 0,58	+ 4,36	330
Foie	+ 4,8	+ 3,38	270
Rein	+ 2,70	+ 3,74	250
Thyroïde	+ 2,89	+ 4,80	170
Cerveau et SNC	+ 2,25	+ 3,01	140
Vessie	+ 1,14	- 0,50	90
Pancréas	+ 1,27	+ 2,07	80
Myélomes multiples	+ 2,65	+ 1,96	80
Mésothéliome	+ 4,76	+ 6,83	50
Leucémies aiguës	+ 1,48	+ 0,92	30

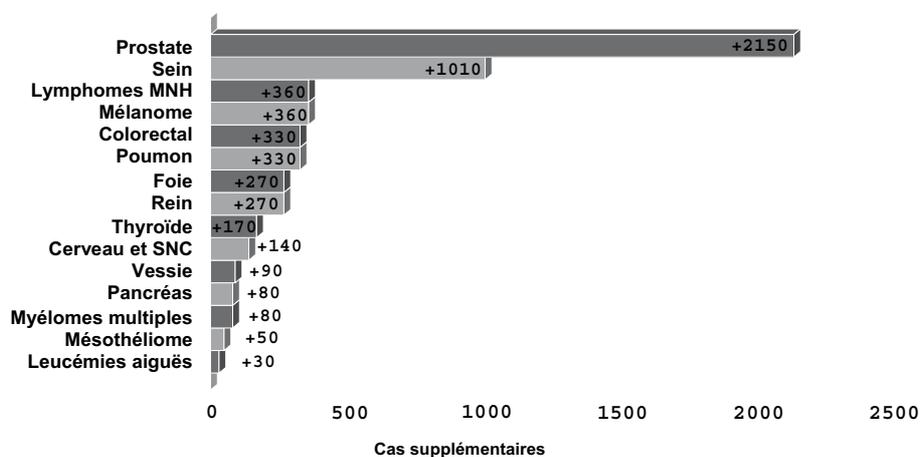


Figure 1.4 : Augmentation annuelle de l’effectif des cancers en France entre 1978 et 2000

Identification des cancers dont l'incidence et la mortalité augmentent

Le tableau 1.III présente les cancers dont l'augmentation de l'incidence représente une part importante de l'augmentation des cancers en général (dans l'ordre décroissant).

Il indique également si, pour ces cancers en augmentation, on observe ou non une augmentation conjointe de la mortalité. Une augmentation de l'incidence sans augmentation parallèle de la mortalité peut être expliquée au moins en partie par des modifications de pratiques de soins (dépistage ou diagnostic). On peut penser, en effet, que l'augmentation de l'incidence se fait essentiellement sur des formes de meilleur pronostic, notamment découvertes plus tôt grâce à l'amélioration des techniques de dépistage ou de diagnostic. L'augmentation de l'incidence sans augmentation de la mortalité pourrait aussi être expliquée par une amélioration substantielle des thérapeutiques pour ces localisations.

Enfin, on peut formuler l'hypothèse que l'augmentation conjointe de l'incidence et de la mortalité traduit une augmentation du risque lié à des facteurs de risque dont la prévalence augmente ou a augmenté à une période compatible avec le temps de latence des cancers concernés. Il peut s'agir de facteurs liés aux comportements de l'individu (sédentarité, alcool, tabac actif, exposition au soleil...) et des facteurs environnementaux (exposition professionnelle, tabac passif, pollution de l'atmosphère, de la terre et de l'eau...).

Le tableau 1.IV présente les cancers pour lesquels on observe en France une augmentation parallèle de l'incidence et de la mortalité classés par ordre décroissant d'incidence.

En conclusion, parmi l'ensemble des cancers en augmentation, seuls les lymphomes malins non hodgkiniens, les cancers du poumon, du foie, du cerveau et du système nerveux central, du pancréas, et les mésothéliomes de la plèvre ont présenté une augmentation conjointe de l'incidence et de la mortalité au cours des 20 dernières années.

Les cancers du sein et de la prostate dont l'augmentation représente plus de 50 % de l'augmentation annuelle des cancers ne présentent pas une évolution parallèle de l'incidence et de la mortalité, et sont tous les deux des cancers pour lesquels il a existé dans les 20 dernières années une extension progressive du dépistage.

Tableau 1.III : Augmentation de l'effectif, de l'incidence et de la mortalité des cancers entre 1980 et 2000 (d'après Remontet et coll., 2002)

Localisation	Augmentation en effectif	Augmentation de l'incidence et de la mortalité
Prostate	2 150	NON
Sein	1 010	NON
Lymphomes MNH	360	OUI
Mélanome peau	360	NON
Colorectal	330	NON
Poumon	330	OUI
Foie	270	OUI (chez l'homme)
Rein	250	NON
Thyroïde	170	NON
Cerveau et SNC	140	OUI
Vessie	90	NON
Pancréas	80	OUI
Myélomes multiples	80	NON
Mésothéliome	50	OUI
Leucémies aiguës	30	NON

Tableau 1.IV : Cancers dont l'incidence et la mortalité ont augmenté en France entre 1980 et 2000 classés par ordre décroissant d'incidence

Localisation	Incidence en 2000	Mortalité en 2000	Augmentation de l'incidence en effectif/an	Augmentation de la mortalité en effectif/an
Poumon	27 743	27 164	334	281
Hémopathies malignes (adultes)*	17 468	9 943	461	227
Foie	5 976	7 850	275	226
Cerveau/SNC adultes	5 300	3 168	140	76
Pancréas	4 887	7 181	80	68
Mésothéliomes de la plèvre	871	1 157	46	27

* Inclus lymphomes MNH ; myélomes multiples ; maladie de Hodgkin ; leucémies aiguës

BIBLIOGRAPHIE

REMONTET L, BUEMI M, VELTEN M, JOUGLA E, ESTÈVE J. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Éditions InVS, 2002 : 217 p

2

Mortalité par cancer dans l'Union Européenne et situation de la France

La disponibilité croissante d'indicateurs sur les causes de décès en Europe et l'amélioration de la standardisation des méthodes de production des données, permettent de réaliser des analyses comparatives de plus en plus fiables des niveaux de la mortalité dans les pays de l'Union Européenne (Jouglà et Pavillon, 1997 ; Jouglà et coll., 1998). Dans le domaine du cancer, ce type d'études s'avère très opérationnel pour mettre « indirectement » en évidence les disparités des facteurs de risque et des pratiques de prévention. L'objectif de ce chapitre est d'analyser le poids de la mortalité par cancer dans l'Union Européenne (UE) et de caractériser la situation particulière de la France (Jouglà et coll., 2003)¹.

L'analyse est basée sur les données de mortalité en 1999 dans l'UE (15 membres)², diffusées par Eurostat selon une liste résumée de causes initiales de décès (comprenant 18 sous-catégories pour le cancer). Les indicateurs utilisés sont les effectifs de décès, les taux de décès standardisés selon la structure d'âge de l'UE (ensemble et moins de 65 ans) et les ratios de mortalité entre sexes. Les évolutions à court terme (1994-1999) sont également étudiées.

Cancer et causes de décès prématurés dans l'Union Européenne

Les décès par cancer représentent un quart du total des décès qui surviennent annuellement dans les 15 pays de l'UE (960 000 décès par cancer par an). Pour les décès prématurés (avant 65 ans), cette part atteint 37 %

1. Remerciements au Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire pour l'autorisation de reprise de l'article : JOUGLA E, SALEM G, RICAN S, PAVILLON G, LEFEVRE H. Disparités de mortalité par cancer dans l'Union européenne. *BEH* 2003, 41-42 : 198-201

2. Pour les données concernant l'Union européenne à 25 membres, voir Boyle et Ferlay, 2005.

(261 000 décès) et le cancer constitue la première cause de décès devant la mortalité cardiovasculaire. Pour les hommes (534 000 décès par cancer), celui du poumon représente 28 % de l'ensemble de la mortalité par cancer. Viennent ensuite les cancers de l'intestin (11 %) et de la prostate (10 %). Pour les femmes, c'est le cancer du sein qui prédomine (un décès sur cinq) devant celui de l'intestin (12 %) et du poumon (11 %).

Pour la plupart des localisations cancéreuses, on observe de 1994 à 1999, une amélioration globale des niveaux de mortalité dans l'UE (tableaux 2.I et 2.II). Les progrès les plus nets sont observés pour les cancers de l'estomac (deux sexes), de la vessie et du rein (hommes) et de l'utérus. À l'inverse, la fréquence de certaines localisations stagne : pancréas, foie, lymphomes et leucémies (deux sexes) et voies aérodigestives supérieures (femmes). Les taux de décès européens ont augmenté pour deux types de cancers : poumon chez la femme et mélanome de la peau chez l'homme. Pour les décès masculins survenus avant 65 ans, la baisse des taux a été, quel que soit le site anatomique, un peu plus prononcée que pour la population tous âges confondus. Pour les femmes, la réduction des taux a été du même ordre pour les décès prématurés et pour l'ensemble des décès. On note cependant, une forte progression de la mortalité féminine avant 65 ans par cancer du poumon et des voies aérodigestives supérieures (VADS).

Tableau 2.1 : Taux de décès par cancer dans l'Union Européenne et en France¹ ; sexe masculin

	Tous âges					< 65 ans				
	UE	Fr	Fr/UE	Var ²	Var ²	UE	Fr	Fr/UE	Var ²	Var ²
	1999	1999	1999	94/99	94/99	1999	1999	1999	94/99	94/99
			UE	Fr				UE	Fr	
Poumon	70,9	74,4	1,05	-9 %	-4 %	29,4	38,6	1,31	-11 %	-4 %
Colon-rectum	26,8	26,9	1,00	-4 %	-1 %	8,4	7,7	0,92	-6 %	-4 %
Prostate	25,7	27,8	1,08	-7 %	-7 %	2,5	2,5	1,00	-7 %	-14 %
Tissus hématolymphatiques	18,2	19,2	1,05	-1 %	-1 %	7,4	7,5	1,01	-5 %	-1 %
VADS	16,3	26,2	1,61	+7 %	-13 %	9,8	17,3	1,77	-8 %	-13 %
Vessie-rein	15,9	16,9	1,06	-11 %	-3 %	4,4	5,4	1,23	-15 %	-5 %
Estomac	14,8	10,2	0,69	-19 %	-15 %	5,0	3,5	0,70	-17 %	-5 %
Pancréas	11,0	11,7	1,06	-1 %	+2 %	4,5	4,9	1,09	0 %	+2 %
Foie	10,8	16,7	1,55	-1 %	-2 %	4,0	6,5	1,63	-5 %	-3 %
Mélanome cutané	2,4	2,2	0,92	+4 %	+5 %	1,4	1,4	1,00	0 %	+8 %
Autres	41,5	51,1	1,23	-3 %	-9 %	17,5	24,3	1,39	-5 %	-10 %
Total	254,3	283,3	1,11	-7 %	-6 %	94,3	119,6	1,27	-8 %	-6 %

¹ Taux standardisés pour 100 000 selon la population de l'UE ; ² (taux 1999 - taux 1994)/ (taux 1994)

Tableau 2.II : Taux de décès par cancer dans l'Union Européenne et en France¹ ; sexe féminin

	Tous âges					< 65 ans				
	UE	Fr	Fr/UE	Var ²	Var ²	UE	Fr	Fr/UE	Var ²	Var ²
	1999	1999	1999	94/99	94/99	1999	1999	1999	94/99	94/99
				UE	Fr				UE	Fr
Sein	27,9	28,5	1,02	-9 %	0 %	17,2	18,0	1,05	-10 %	+1 %
Colon-rectum	16,8	15,2	0,90	-8 %	-4 %	5,6	4,9	0,88	-7 %	-4 %
Poumon	15,8	11,3	0,72	+5 %	+26 %	7,7	6,6	0,86	+10 %	+38 %
Tissus hématolymphatiques	11,8	11,7	0,99	+1 %	-1 %	5,0	4,5	0,90	-4 %	-8 %
Ovaire	8,3	7,9	0,95	-7 %	-2 %	4,5	4,1	0,91	-8 %	-5 %
Pancréas	7,5	6,9	0,92	+1 %	+10 %	2,5	2,5	1,00	0 %	+19 %
Estomac	6,9	4,0	0,58	+19 %	-15 %	2,4	1,3	0,54	-14 %	+8 %
Utérus	6,7	7,0	1,04	-13 %	-9 %	3,6	3,5	0,97	-12 %	-15 %
Vessie-rein	4,9	4,7	0,96	-6 %	+2 %	1,5	1,4	0,93	-6 %	0 %
Foie	3,8	3,4	0,89	-3 %	+3 %	1,2	1,2	1,00	0 %	0 %
VADS	3,6	3,5	0,97	0 %	+3 %	1,8	2,1	1,17	+13 %	+5 %
Mélanome cutané	1,6	1,6	1,00	-6 %	0 %	1,0	1,0	1,00	-9 %	0 %
Autres	27,3	25,7	0,94	-5 %	-9 %	10,6	10,5	0,99	-9 %	-7 %
Total	142,9	131,4	0,92	-5 %	-1 %	64,6	61,6	0,95	-6 %	+1 %

¹ Taux standardisés pour 100 000 selon la population de l'UE ; ² (taux 1999 - taux 1994)/(taux 1994)

Taux de décès par cancer en France par rapport à l'Union Européenne

On observe des disparités très marquées du niveau de mortalité globale par cancer et selon le type, entre les pays de l'Union Européenne (tableau 2.III).

Mortalité par cancer chez les hommes

Pour les hommes, c'est en France que l'on observe, toutes localisations confondues, le taux de décès par cancer le plus élevé. Viennent ensuite la Belgique et les Pays-Bas. Les taux de décès les plus faibles s'observent en Suède, en Finlande et en Grèce. Le niveau de la mortalité est supérieur de 50 % en France par rapport à la Suède et de 20 % par rapport au Royaume-Uni.

La situation défavorable des hommes vivant en France s'explique pour la plus grande part, par le poids des cancers des VADS, du foie et du poumon. Ainsi, 65 % de la surmortalité globale par cancer en France par rapport au Royaume-Uni est due aux taux de décès plus élevés pour ces trois types de localisations. Pour les cancers VADS, la France occupe la première place au sein de l'UE avec un écart très important par rapport à tous les autres pays.

Tableau 2.III : Taux de décès standardisés par cancer dans les pays de l'UE¹ ; sexe masculin ; tous âges

	Total		Poumon		Colon-rectum		VADS		Foie	
	1999	var/94 ²	1999	var/94	1999	var/94	1999	var/94	1999	var/94
France	283,3	- 6 %	74,4	- 4 %	26,9	- 1 %	26,2	- 13 %	16,7	- 2 %
Belgique ³	282,5		102,9		26,9		16,5		6,6	
Pays-Bas	275,8	- 5 %	86,2	- 13 %	28,5	+ 1 %	14,8	+ 10 %	3,9	+ 86 %
Espagne	265,1	- 1 %	79,3	- 2 %	27,6	+ 10 %	16,3	- 9 %	12,3	- 1 %
Danemark ³	262,1		72,0		33,5		15,2		5,1	
Italie	260,3	- 7 %	78,4	- 9 %	24,3	- 4 %	11,6	- 14 %	18,4	- 10 %
Irlande	252,5	- 3 %	59,2	- 16 %	34,6	+ 3 %	18,0	- 7 %	5	+ 2 %
Allemagne	248,7	- 9 %	65,3	- 10 %	30,2	- 9 %	15,5	- 6 %	7,2	+ 4 %
Luxembourg	240,6	- 11 %	73,7	- 10 %	23,1	- 20 %	18,9	+ 19 %	8,2	- 34 %
Royaume-Uni	238,9	- 9 %	64,9	- 17 %	25,7	- 11 %	17,2	- 1 %	4	+ 11 %
Autriche	236,0	- 8 %	59,6	- 10 %	31,1	- 12 %	14,8	+ 14 %	10,1	+ 3 %
Portugal	224,7	- 4 %	46,6	- 6 %	28,6	+ 6 %	16,4	+ 1 %	7,5	+ 6 %
Grèce	218,4	- 1 %	77,1	- 3 %	15,8	+ 24 %	4,6	+ 5 %	16,6	- 11 %
Finlande	212,3	- 6 %	54,8	- 14 %	19,1	- 9 %	8,6	+ 21 %	7,7	+ 12 %
Suède	196,0	0 %	33,6	- 5 %	21,3	+ 1 %	7,9	0 %	5,9	- 3 %
UE	254,3	- 7 %	70,9	- 9 %	26,8	- 4 %	16,3	- 7 %	10,8	- 1 %

¹ Taux standardisés pour 100 000 selon la population de l'UE ; ² (taux 1999 - taux 1994)/(taux 1994) ; ³ Taux de décès estimés en 1999 et variation 1994 - 1999 non disponible

Pour les cancers du foie, trois pays prédominent avec des taux de décès du même ordre : l'Italie, la France et la Grèce. Cependant, alors que la mortalité baisse fortement en Italie et en Grèce, les taux français stagnent. Pour le cancer du poumon, la France se situe dans la moyenne européenne. Les taux belges et hollandais sont les plus élevés. Mais si l'on observe, dans de nombreux pays, une diminution des cancers du poumon, les taux français ne baissent pas de façon significative. Pour la mortalité avant 65 ans, la France est dans le groupe des pays à plus forte mortalité pour ce cancer avec la Belgique et l'Espagne.

Ces spécificités mises à part, la France est dans une situation moyenne ou favorable pour les autres types de cancers chez les hommes, alors que, pour certaines localisations, on note des taux de décès particulièrement élevés dans certains pays : estomac au Portugal, prostate en Suède, colon-rectum en Irlande et au Danemark, mélanome de la peau au Danemark et en Suède.

Avant 65 ans (tableau 2.IV), la France a (avec l'Espagne et la Belgique) les taux de mortalité masculine les plus élevés. Cette situation s'explique en grande partie par la fréquence élevée des cancers du poumon dans ces trois pays. De même, la France arrive en tête des pays de l'UE pour la mortalité

Tableau 2.IV : Taux de décès standardisés par cancer dans les pays de l'UE¹ ; sexe masculin ; moins de 65 ans

	Total		Poumon		Colon-rectum		VADS		Foie	
	1999	var/94 ²	1999	var/94	1999	var/94	1999	var/94	1999	var/94
France	119,6	- 6 %	38,6	- 4 %	7,7	- 4 %	17,3	- 13 %	6,5	- 3 %
Espagne	107,8	- 3 %	38,6	+ 1 %	8,6	+ 4 %	11,0	- 9 %	4,9	+ 2 %
Belgique ³	99,3		40,4		8,0		10,5		2,2	
Portugal	93,0	- 6 %	23,6	- 9 %	9,9	+ 13 %	11,5	+ 5 %	2,9	- 15 %
Italie	91,9	- 14 %	29,8	- 19 %	7,6	- 7 %	6,3	- 19 %	6,8	- 14 %
Allemagne	91,2	- 11 %	27,2	- 14 %	9,4	- 13 %	10,6	- 11 %	2,8	+ 4 %
Danemark ³	90,2		26,2		9,8		8,3		1,6	
Autriche	87,0	- 9 %	27,0	- 9 %	9,7	- 14 %	10,0	+ 12 %	4,5	+ 13 %
Pays-Bas	86,9	- 9 %	28,4	- 17 %	8,6	- 2 %	7,2	+ 14 %	1,3	+ 44 %
Luxembourg	86,5	- 6 %	31,1	- 1 %	7,0	+ 19 %	16,3	+ 31 %	2,8	- 48 %
Grèce	86,3	0 %	35,0	+ 1 %	4,7	+ 15 %	2,6	+ 30 %	5,9	- 3 %
Irlande	84,6	- 9 %	17,8	- 36 %	12,7	+ 6 %	8,7	+ 9 %	1,8	+ 13 %
Royaume-Uni	79,5	- 7 %	20,6	- 15 %	8,1	- 12 %	7,8	0 %	1,6	+ 7 %
Finlande	68,4	- 5 %	17,9	- 14 %	6,2	+ 15 %	4,6	+ 44 %	2,6	+ 13 %
Suède	59,0	- 10 %	11,8	- 17 %	6,3	0 %	3,8	+ 12 %	2,2	+ 10 %
UE	94,3	- 8 %	29,4	- 11 %	8,4	- 6 %	9,8	- 8 %	4,0	- 5 %

¹ Taux standardisés pour 100 000 selon la population de l'UE ; ² (taux 1999 - taux 1994)/(taux 1994) ; ³ Taux de décès estimés en 1999 et variation 1994 - 1999 non disponible

« prématurée » par cancer VADS (avec le Luxembourg) et par cancer du foie (avec l'Italie).

Mortalité par cancer chez les femmes

Contrairement aux hommes, les femmes françaises se situent dans une position globalement favorable au sein de l'UE (tableaux 2.V et 2.VI). Les taux de décès féminins par cancer, toutes localisations confondues, sont les plus élevés au Danemark, en Irlande, au Royaume-Uni et aux Pays-bas. Par localisation, les plus fortes mortalités sont observées : pour le sein au Danemark et aux Pays-Bas, pour le poumon et les VADS au Danemark, au Royaume-Uni et en Irlande, pour le colon-rectum au Danemark et en Allemagne, pour l'estomac au Portugal et pour le foie en Grèce et en Italie. Au Danemark, le cancer du poumon constitue désormais la localisation la plus fréquente chez les femmes devant le cancer du sein. Au Royaume-Uni, les deux types de cancers ont la même fréquence dans la population féminine.

L'évolution des taux de décès féminins par cancer entre 1994 et 1999 indique une tendance à la baisse (plus forte diminution en Autriche et au Luxembourg). Par rapport à cette tendance générale, on note cependant une stagnation du niveau de la mortalité dans certains pays dont la France. Cette

Tableau 2.V : Taux de décès standardisés par cancer dans les pays de l'UE¹ ; sexe féminin ; tous âges

	Total		Sein		Colon-rectum		Poumon		Utérus ⁴		VADS	
	1999	var/94 ²	1999	var/94	1999	var/94	1999	var/94	1999	var/94	1999	var/94
Danemark ³	199,3		36,8		23,4		41,2				5,1	
Irlande	171,8	-6 %	34,7	-8 %	18,8	-9 %	26,4	-8 %	6,8	-6 %	7,0	-17 %
Royaume-Uni	167,3	-5 %	31,8	-13 %	16,4	-12 %	30,7	0 %	6,4	-12 %	7,0	+3 %
Pays-Bas	165,8	0 %	36,6	-4 %	19,0	-3 %	23,1	+20 %	6,1	-2 %	5,0	+11 %
Allemagne	151,0	-8 %	28,5	-9 %	20,4	-12 %	15,3	+13 %	7,3	-16 %	3,3	+3 %
Belgique ³	147,7		33,6		17,9		16,4				3,5	
Autriche	143,1	-10 %	26,4	-15 %	18,3	-8 %	16,3	+7 %	9,0	-14 %	3,0	+43 %
Suède	141,8	+1 %	22,4	-5 %	14,7	-6 %	18,5	+16 %	7,2	+7 %	2,4	-11 %
Luxembourg	135,5	-10 %	24,4	-27 %	18,1	-20 %	19,8	+24 %	8,3	+28 %	5,9	+79 %
Italie	133,8	-8 %	25,2	-12 %	14,6	-9 %	12,1	+3 %	5,8	-21 %	2,4	+4 %
France	131,4	-1 %	28,5	0 %	15,2	-4 %	11,3	+26 %	7,0	-9 %	3,5	+3 %
Finlande	125,1	-3 %	23,9	+3 %	12,1	-7 %	10,7	+3 %	5,3	-4 %	3,1	-3 %
Portugal	118,9	-5 %	22,1	-11 %	16,1	+5 %	7,3	+3 %	8,2	-14 %	2,3	-21 %
Espagne	116,4	-5 %	21,3	-13 %	15,3	-3 %	6,6	+14 %	6,2	-13 %	1,8	-10 %
Grèce	114,3	-1 %	21,2	-9 %	12,2	+22 %	10,5	-2 %	5,3	+13 %	1,4	0 %
UE	142,9	-5 %	27,9	-9 %	16,8	-8 %	15,8	+5 %	6,7	-13 %	3,6	0 %

¹ Taux standardisés pour 100 000 selon la population de l'UE ; ² (taux 1999 - taux 1994)/(taux 1994) ; ³ Taux de décès estimés en 1999 et variation 1994 - 1999 non disponible ; ⁴ Col et Corps de l'utérus

stabilité des taux de décès en France s'explique en grande partie par les tendances observées pour les cancers du poumon, des VADS, du sein et de l'utérus. Ce sont les femmes vivant en France qui ont actuellement la plus forte augmentation pour les cancers pulmonaires (avec le Luxembourg et les Pays-Bas) et cette position défavorable est encore plus nette pour les décès avant 65 ans (progression de 40 % des taux entre 1994 et 1999). Pour les cancers VADS, c'est au Luxembourg et en Autriche que l'on observe les augmentations les plus marquées (les taux féminins progressent également en France mais plus modérément que dans ces deux pays). Les taux de décès par cancers du sein et de l'utérus stagnent en France, alors qu'ils sont à la baisse dans la plupart des pays de l'UE.

Écarts entre taux de décès masculins et féminins

La surmortalité masculine par cancer s'observe dans tous les pays (tableau 2.VII), mais c'est en Espagne et en France que les écarts entre sexes sont maximum (taux de décès 2,2 fois plus élevé chez les hommes). À l'inverse, les différences entre sexes sont les plus réduites au Danemark, en Suède et au Royaume-Uni (1,3). Par localisation, c'est pour les cancers des VADS et du poumon que la surmortalité masculine est la plus élevée (4,5 pour l'ensemble

Tableau 2.VI : Taux de décès standardisés par cancer dans les pays de l'UE¹ ; sexe féminin ; moins de 65 ans

	Total		Sein		Colon-rectum		Poumon		Utérus ⁴		VADS	
	1999	var/94 ²	1999	var/94	1999	var/94	1999	var/94	1999	var/94	1999	var/94
Danemark ³	95,8		22,6		7,8		23,1				2,7	
Pays-Bas	77,6	-3 %	22,1	-6 %	6,5	-6 %	13,5	+11 %	2,9	+7 %	2,3	+10 %
Irlande	76,2	-11 %	22,8	-8 %	6,3	-10 %	9,2	-21 %	4,4	0 %	2,6	+8 %
Royaume-Uni	73,9	-7 %	19,2	-15 %	5,4	-16 %	11,8	1 %	3,6	-12 %	2,5	+4 %
Belgique ³	68,3		21,1		5,6		9,2				2,1	
Allemagne	65,4	-9 %	17,3	-10 %	6,1	-12 %	7,9	+14 %	3,9	-15 %	1,9	+6 %
Autriche	62,9	-11 %	15,2	-16 %	5,8	-8 %	8,5	+8 %	4,9	-13 %	2,0	+54 %
Suède	62,9	-5 %	13,4	-11 %	4,5	-10 %	10,1	+6 %	3,7	+6 %	0,8	-27 %
France	61,6	+1 %	18,0	+1 %	4,9	-4 %	6,6	+38 %	3,5	-15 %	2,1	+5 %
Italie	58,4	-12 %	15,3	-15 %	5,4	-7 %	5,3	0 %	3,0	-19 %	1,2	+9 %
Portugal	56,5	-11 %	14,3	-19 %	5,9	+2 %	3,7	+9 %	4,8	-23 %	0,9	-36 %
Luxembourg	55,7	-18 %	15,5	-16 %	4,5	-13 %	10,1	+2 %	4,9	+20 %	3,2	+167 %
Espagne	53,4	-9 %	13,6	-20 %	5,6	-2 %	3,6	+24 %	3,3	-18 %	0,9	0 %
Finlande	52,5	-5 %	14,9	-1 %	4,1	+2 %	4,2	0 %	2,5	+25 %	1,2	+33 %
Grèce	51,6	-5 %	12,8	-16 %	4,0	+18 %	4,9	+7 %	3,1	+15 %	0,5	0 %
UE	64,6	-6 %	17,2	-10 %	5,6	-7 %	7,7	+10 %	3,6	-12 %	1,8	+13 %

¹ Taux standardisés pour 100 000 selon la population de l'UE ; ² (taux 1999 - taux 1994) (taux 1994) ; ³ Taux de décès estimés en 1999 et variation 1994 - 1999 non disponible ; ⁴ Col et Corps de l'utérus

de l'UE). Les taux de décès masculins par cancer du poumon sont 12 fois plus élevés que chez les femmes en Espagne (7 fois en France). De même, la surmortalité masculine par cancers VADS est environ de 10 dans ces deux pays. À l'opposé, les ratios de mortalité entre sexes pour ces localisations sont particulièrement faibles au Danemark, en Suède et au Royaume-Uni (environ 2). Entre 1994 et 1999, le niveau de la surmortalité masculine est resté stable, sauf pour les cancers du poumon et des VADS pour lesquels l'écart entre hommes et femmes s'est réduit.

Comparabilité des données d'un pays à l'autre

Il est nécessaire de s'interroger sur la fiabilité des comparaisons entre pays sur lesquelles se basent les résultats précédents. L'analyse du niveau de comparabilité des données sur les causes de décès en UE fait actuellement l'objet de travaux dans le cadre de la *Task Force* « *Causes of death* » d'Eurostat (pratiques spécifiques de certification et de codification selon les pays). Dans ce contexte, un rapport est disponible comportant des recommandations agréées

Tableau 2.VII : Ratios des taux de décès par cancer « hommes/femmes » dans les pays de l'UE¹ ; tous âges ; 1999

	Total	VADS	Poumon	Foie	Rein-vessie	Estomac	Colon-rectum	Tissus hémolympatiques
Espagne	2,3	9,1	12,0	2,7	5,1	2,3	1,8	1,6
France	2,2	7,5	6,6	4,9	3,6	2,6	1,8	1,6
Italie	1,9	4,8	6,5	2,7	4,6	2,2	1,7	1,6
Belgique ³	1,9	4,8	6,3	2,1	3,1	2,2	1,5	1,7
Grèce	1,9	3,3	7,3	2,3	4,3	2,3	1,3	1,6
Portugal	1,9	7,1	6,4	2,9	3,4	2,1	1,8	1,3
Luxembourg	1,8	3,2	3,7	4,1	2,7	2,1	1,3	2,0
Finlande	1,7	2,8	5,1	1,9	2,9	2,1	1,6	1,5
Pays-Bas	1,7	3,0	3,7	2,2	2,8	2,4	1,5	1,5
Autriche	1,6	4,9	3,7	3,0	2,6	1,8	1,7	1,5
Allemagne	1,6	4,7	4,3	2,5	2,9	1,9	1,5	1,5
Irlande	1,5	2,6	2,2	2,1	2,7	1,9	1,8	1,6
Royaume-Uni	1,4	2,5	2,1	2,0	2,7	2,5	1,6	1,5
Suède	1,4	3,3	1,8	1,8	2,2	2,0	1,4	1,5
Danemark ³	1,3	3,1	1,7	1,5	2,6	2,3	1,4	1,7
UE	1,8	4,5	4,5	2,8	3,2	2,1	1,6	1,5

¹ Rapport des taux de décès standardisés « Hommes/femmes » ; ² Y compris lymphomes ; ³ Ratios estimés

par l'ensemble des pays, pour l'amélioration de la qualité et de la comparabilité des données ainsi qu'une bibliographie des principales études scientifiques publiées sur ce thème (Jouglà et coll., 2001).

Même si les méthodes de production des données sur les causes de décès sont de plus en plus standardisées avec le temps, de nombreuses analyses ont mis en évidence des disparités de pratiques entre pays, que ce soit au niveau de la certification médicale des causes de décès ou à celui de la codification (sélection d'une cause initiale pour chaque décès). En ce qui concerne la certification médicale, il faut rappeler que l'ensemble des pays de l'UE utilise actuellement un certificat de décès similaire à celui recommandé par l'OMS dans la Classification Internationale des Maladies (CIM), avec une méthodologie commune pour décrire le processus morbide ayant conduit au décès (d'une cause initiale à une cause immédiate). De même, les pays de l'UE appliquent, d'une manière de plus en plus homogène, les règles de décision de la CIM pour sélectionner, à partir d'un certificat comportant plusieurs causes de décès concurrentes, la cause initiale sur la base de laquelle sont publiées les statistiques de décès (WHO, 1992). L'orientation actuelle vers des systèmes de codification automatique intégrant des règles de décision identiques pour le choix de la cause initiale de décès, contribuera fortement à la standardisation de l'étape de codification.

Parmi les différentes causes de décès, le cancer est une des causes pour lesquelles le niveau de comparabilité internationale s'avère le plus fiable (par rapport à des pathologies comme les maladies cardiovasculaires ou les morts violentes), surtout si l'on procède par sous-groupes de localisations assez larges (Jouglu et coll., 2003). Certaines localisations posent cependant davantage de problèmes d'enregistrement que d'autres. Le cancer du poumon, le plus fréquent siège de tumeurs pour l'homme, est caractérisé par une concordance satisfaisante entre l'information provenant de la mortalité et celle provenant de la morbidité. Pour le cancer du sein, les études basées sur la comparaison de la cause initiale de décès « officielle » et sur celle déterminée à partir d'autres sources cliniques concluent à une légère sous-estimation des statistiques officielles. Pour d'autres sièges anatomiques, des différences de pratiques d'enregistrement entraînant des biais de comparabilité sont possibles. Elles peuvent être dues à la difficulté d'affirmer le caractère malin ou primitif de la tumeur (foie), ou de distinguer le site primaire parmi des organes voisins (estomac-cœsophage, pancréas-voies biliaires, col-corps utérin), surtout lorsque les manifestations cliniques, voire les types histologiques sont similaires. Enfin, le rôle dans le processus de décès de certains cancers d'assez bon pronostic peut être surestimé par rapport à des pathologies lourdes associées (prostate et côlon). À côté de ces biais potentiels, liés à des difficultés de diagnostics ou à des imprécisions dans la déclaration des médecins certificateurs, les données peuvent être affectées par des fluctuations aléatoires en particulier dans le cas où les taux de décès analysés pour un pays sont faibles (mélanomes de la peau, cancers « prématurés » de l'appareil urinaire...).

En conclusion, les résultats de l'analyse des niveaux de mortalité par cancer mettent en évidence des disparités spatiales importantes entre pays de l'UE. Dans ce contexte, la France apparaît dans une situation défavorable pour le niveau de cancer masculin. Cette mauvaise position s'explique en grande partie par des taux de décès très augmentés pour les cancers du poumon, des VADS et du foie. Même si les expositions professionnelles ont certainement un poids important en tant que déterminants des niveaux de mortalité (mais difficilement mesurables du fait du manque de données), on sait que ce type de cancers est fortement lié à deux facteurs de risque : la consommation excessive d'alcool et le tabagisme. De même, si la France apparaît dans une position plutôt favorable pour les cancers féminins, des tendances très inquiétantes sont observées pour le cancer du poumon. Compte tenu des délais d'impact du tabagisme, l'évolution de la mortalité est la conséquence de la progression du tabagisme chez les femmes depuis les années 1960. Cette situation est d'autant plus préoccupante que les indicateurs du tabagisme féminin ne sont pas favorables actuellement (Beck et Legleye, 2003). L'analyse des disparités par cancer en UE montre ainsi clairement l'impact particulièrement négatif et augmenté en France par rapport à d'autres pays, de la consommation d'alcool et de tabac sur le niveau de la mortalité. Les

répercussions du tabagisme et de la consommation d'alcool s'observent également dans d'autres pays, en particulier chez les femmes. Pour les cancers du sein et de l'utérus, on note une stagnation de la mortalité en France en comparaison des diminutions observées dans de nombreux pays. On peut s'interroger à cet égard sur l'impact des politiques nationales de dépistage (Uhry et coll., 2003), mais ces résultats doivent être confrontés aux données d'incidence et de survie. Cette étude a également mis en évidence des mortalités augmentées dans certains pays pour d'autres localisations spécifiques (estomac, prostate, colon-rectum, mélanomes de la peau). Un atlas réalisé dans le cadre d'Eurostat fournit une cartographie à un niveau régional de ces causes de décès permettant ainsi de caractériser plus précisément les disparités spatiales de mortalité dans l'UE (Jouglà et coll., 2003).

BIBLIOGRAPHIE

BECK F, LEGLEYE S. Tabac à l'adolescence. Résultats de l'enquête Escapad, *BEH* 2003, **22-23** : 101-102

BOYLE P, FERLAY J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005, **16** : 481-488

JOUGLA E, PAVILLON G, ROSSOLLIN F, DE SMEDT M, BONTE J. Improvement of the quality and comparability of causes of death statistics inside the European Community. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1998, **46** : 447-456

JOUGLA E, PAVILLON G. International comparability of causes of death data. In : *Morbidity and Mortality data-problems of comparability*. WUNSH G, HIANCIOGLU A. (eds), Hacettepe University-Institute of Populations Studies, Hacettepe 1997 : 75-95

JOUGLA E, ROSSOLLIN F, NIYONSENGA A, CHAPPERT JL, JOHANSSON LA, PAVILLON G. Comparability and quality improvement in European causes of death statistics. Eurostat, Project 96/S 99-5761/EN, 2001 : 190p <http://europa.eu.int/comm/health/ph/programmes/monitor/fp-monitoring-1998-frep-04-en.pdf>

JOUGLA E, SALEM G, GANCEL S, MICHEL V, KURZINGER ML, et coll. Atlas on mortality. European Commission, Eurostat, Health statistics, 2003 : 117p

JOUGLA E, SALEM G, RICAN S, PAVILLON G, LEFEVRE H. Disparités de mortalité par cancer dans l'Union européenne. *BEH* 2003, **41-42** : 198-201

UHRY Z, FOURME E, JOUGLA E, CHÉRIÉ-CHALLINE L, ANCELLE-PARK R. et les coordinateurs des structures de gestion départementales. Mortalité par cancer du sein dans les départements ayant mis en place depuis 1990 un programme de dépistage organisé du cancer du sein. *BEH* 2003, **4** : 19-21

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Classification of Diseases-tenth revision, Geneva 1992

3

Incidence et évolution des cancers de l'enfant en France

En France comme dans tous les pays industrialisés, environ 1 enfant sur 500 est atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans. Le dernier recensement estimait à 10,5 millions le nombre d'enfants de moins de 15 ans vivant en France métropolitaine, et l'on compte parmi eux près de 1 500 nouveaux cas de cancer chaque année. Ils surviennent pour moitié avant l'âge de 6 ans. Les leucémies constituent les cancers de l'enfant les plus fréquents, avec 450 nouveaux cas chaque année. Contrairement à ce que l'on observe chez l'adulte, on ne rencontre pas de leucémies lymphoïdes chroniques chez l'enfant, les leucémies myéloïdes chroniques comptent pour moins de 10 cas par an et les leucémies aiguës sont très majoritairement développées à partir des précurseurs des lymphocytes. Les tumeurs cérébrales arrivent en second rang par leur fréquence, avec environ 300 nouveaux cas par an. Il s'agit une fois sur 2 d'astrocytomes, et une fois sur 4 de tumeurs neuro-ectodermiques primitives. Cette répartition est là encore très différente de celle que l'on voit chez l'adulte chez qui les gliomes de haut grade et les méningiomes prédominent. Les tumeurs cérébrales de l'enfant sont plus souvent différenciées, et plus souvent infra-tentorielles. Les méningiomes et surtout les neurinomes de l'acoustique ou les adénomes épiphysaires sont rares. Enfin, parmi les autres types de tumeurs, les tumeurs de nature embryonnaire sont majoritaires. Les tumeurs carcinoïdes sont extrêmement rares, en particulier avant l'âge de 5 ans.

Incidence des cancers de l'enfant en France

L'enregistrement des cancers de l'enfant en France métropolitaine a connu deux étapes. Entre 1983 et 1990, des registres de cancers pédiatriques ont été mis en place sur des bases régionales d'abord en Lorraine (1983), puis en région PACA (1984), en Auvergne (1986), en Rhône-Alpes (1987), en Bretagne (1991), dans le Limousin (1994). Un registre a également été constitué dans le Val de Marne de 1990 à 2000. Les données d'incidence de ces registres sur la période 1990-1999, résumées dans le tableau 3.I, ont été publiées récemment (Desandes et coll., 1994).

Tableau 3.1 : Incidence des cancers de l'enfant en France, données des registres pédiatriques sur la période 1990-1999 (d'après Desandes et coll., 2004)

Type de tumeur	% du total	< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	ASR	M/F
Leucémies	30,2	42,2	68,7	34,3	23,2	42,3	1,1
Aiguës lymphoïdes	23,5	16,7	59,2	26,5	17,1	33,1	1,2
Aiguës non-lymphoïdes	5,4	20,6	8,1	6,6	4,3	7,5	0,8
Chroniques myéloïdes	0,7	2,5	0,7	0,6	1,2	0,9	1,1
Autres	0,3	1,5	0,4	0,3	0,2	0,4	0,6
Non précisées	0,3	1,0	0,4	0,4	0,5	0,4	1,0
Lymphomes	12,4	3,9	9,3	20,0	20,6	15,6	2,2
Maladie de Hodgkin	4,4	0,0	1,6	5,5	10,5	5,3	1,8
Lymphomes non hodgkiniens non Burkitt	3,7	0,5	3,4	6,2	5,4	4,7	2,0
Lymphomes de Burkitt	3,6	0,0	3,3	7,6	3,9	4,6	3,3
Autres	0,4	3,4	0,7	0,4	0,2	0,7	1,7
Non précisés	0,3	0,0	0,4	0,3	0,6	0,4	1,2
Tumeurs du système nerveux central	21,8	34,3	30,6	29,2	26,1	29,1	1,1
Ependymomes	3,0	12,3	6,6	2,0	2,3	4,3	0,8
Astrocytomes	9,1	7,8	12,2	11,8	12,8	11,9	1,1
Tumeurs neuroectodermiques primitives	4,2	6,9	5,4	7,2	3,7	5,6	1,8
Autres gliomes	2,6	2,9	2,9	3,9	3,4	3,4	1,0
Autres	2,4	2,9	3,0	3,4	3,2	3,2	1,1
Non précisées	0,5	1,5	0,5	0,7	0,7	0,7	0,4
Tumeurs du système nerveux sympathique	9,1	69,6	24,5	2,4	1,3	14,1	1,2
Neuroblastome et ganglioneuroblastome	8,9	69,6	24,1	2,3	0,9	13,9	1,2
Autres	0,2	0,0	0,4	0,1	0,4	0,2	1,7
Rétinoblastome	2,3	20,6	6,0	0,5	0,2	3,7	1,3
Tumeurs rénales	6,0	20,1	18,2	4,7	1,3	9,1	0,7
Néphroblastome, sarcomes rhabdoïde et à cellules claires	5,9	20,1	18,1	4,6	0,7	8,8	0,6
Carcinome rénal	0,2	0,0	0,1	0,1	0,6	0,2	1,7
Non précisées	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	–
Tumeurs hépatiques	1,0	5,4	2,8	0,3	0,5	1,5	2,2
Hépatoblastome	0,8	5,4	2,7	0,2	0,0	1,3	2,2
Carcinome hépatique	0,2	0,0	0,1	0,1	0,5	0,2	2,5
Non précisées	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	–
Tumeurs osseuses	5,5	0,5	2,5	5,3	14,1	6,6	1,3
Ostéosarcome	2,7	0,0	0,4	1,6	8,6	3,1	1,7
Chondrosarcome	0,1	0,0	0,0	0,1	0,3	0,1	1,0
Sarcome d'Ewing	2,4	0,5	1,9	3,4	4,6	3,0	0,9
Autres	0,2	0,0	0,1	0,2	0,4	0,2	1,3
Non précisées	0,1	0,0	0,1	0,1	0,3	0,1	1,5

Tableau 3.1 (suite)

Type de tumeur	% du total	< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	ASR	M/F
Sarcomes des tissus mous	5,4	14,2	7,7	6,2	6,4	7,4	1,6
Rhabdomyosarcome et sarcome embryonnaire	3,1	5,9	5,7	4,1	2,5	4,3	1,7
Fibrosarcome, neurofibrosarcome	0,5	2,9	0,2	0,2	1,0	0,7	1,1
Sarcome de Kaposi	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
Autres	1,3	5,4	1,2	1,1	1,8	1,7	1,8
Non précisées	0,6	0,0	0,6	0,7	1,1	0,7	1,8
Tumeurs des cellules germinales et gonadiques	3,4	11,8	4,3	1,7	5,9	4,5	0,9
T. germinales intracrâniennes ou intraspinales	1,2	1,5	1,0	1,0	2,7	1,5	1,7
T. germinales autres ou non précisées	0,7	6,4	1,8	0,1	0,0	1,1	0,6
T. germinales gonadiques	1,2	2,5	1,4	0,5	2,5	1,5	0,8
Carcinomes gonadiques	0,1	0,0	0,0	0,1	0,4	0,1	0,0
T. Gonadiques autres ou non précisées	0,2	1,5	0,1	0,0	0,4	0,3	0,6
Carcinomes et autres tumeurs épithéliales	2,7	0,0	1,0	3,3	6,7	3,3	1,0
Carcinome de la corticosurrénale	0,1	0,0	0,5	0,1	0,1	0,2	2,0
Carcinome de la thyroïde	0,9	0,0	0,2	1,2	2,3	1,1	0,8
Carcinome nasopharyngien	0,3	0,0	0,0	0,1	1,0	0,3	3,0
Mélanome malin	0,3	0,0	0,0	0,5	0,7	0,4	0,4
Carcinome cutané hors mélanome	0,3	0,0	0,0	0,7	0,4	0,3	1,2
Autres ou non précisés	0,8	0,0	0,2	0,7	2,2	1,0	1,1
Autres tumeurs et tumeurs non précisées	0,2	0,5	0,1	0,2	0,3	0,2	1,3
Autres tumeurs malignes	0,1	0,5	0,1	0,1	0,2	0,2	1,5
Tumeurs malignes non précisées	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	1,0
Toutes tumeurs	100,0	223,1	175,8	108,0	106,5	137,5	1,2

ASR : Taux d'incidence standardisé sur la population mondiale par million d'enfants et par an

Une deuxième étape a conduit à un enregistrement national des cancers de l'enfant, depuis 1990 pour les hémopathies malignes, depuis 2000 pour les autres tumeurs, tout en maintenant actifs les registres régionaux qui se prêtent mieux à certains travaux sur le suivi et la prise en charge des cancers chez l'enfant. Le Registre National des Leucémies de l'Enfant (RNLE) est dirigé par Jacqueline Clavel à l'Unité 170 de l'Inserm à Villejuif et le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE) est dirigé à Nancy par Brigitte Lacour, qui a également la charge du registre lorrain des cancers de l'enfant. Les données d'incidence du RNLE viennent d'être publiées (Clavel et coll., 2004). Elles sont bien sûr plus précises pour les hémopathies malignes que les données régionales, mais les estimations sont analogues à celle des

registres régionaux. En dehors de leur rôle dans l'estimation de l'incidence des cancers et dans la surveillance, les deux registres sont également exploités à des fins de recherche étiologique dans le cadre du programme de l'Unité 170 de l'Inserm sur les facteurs de risque environnementaux et génétiques des cancers de l'enfant³.

Variations géographiques de l'incidence

Les effectifs deviennent petits dès que l'on s'intéresse à un type histologique, une localisation ou une tranche d'âge particuliers, rendant les estimations d'incidence très fluctuantes, surtout lorsqu'elles sont basées sur des registres régionaux ou départementaux. Cela peut compliquer les comparaisons géographiques et temporelles. Certains faits sont bien établis :

- les lymphomes de Burkitt sont plus fréquents dans les pays où le paludisme est endémique ;
- l'incidence des leucémies est plus élevée dans les pays industrialisés que dans les pays en développement.

L'incidence des leucémies est également plus élevée à Hong-Kong que dans les autres pays asiatiques, chez les blancs que chez les noirs aux États-Unis, chez les non maoris que chez les maoris en Nouvelle-Zélande (Parkin et coll., 1998). La part des conditions socio-économiques et de l'hygiène, des facteurs alimentaires, des habitudes tabagiques et des expositions environnementales qui les accompagnent, est certainement prépondérante pour expliquer ces déséquilibres. Si l'on fait abstraction de ces variations intra-pays, les chiffres occidentaux sont dans l'ensemble assez homogènes. Au sein des pays européens (*Automated childhood cancer information system* ou ACCIS), les fluctuations peuvent être marquées (tableau 3.II), mais aucune structure spatiale, notamment aucun gradient, ne se dégage des comparaisons internationales.

Variations temporelles de l'incidence des cancers de l'enfant

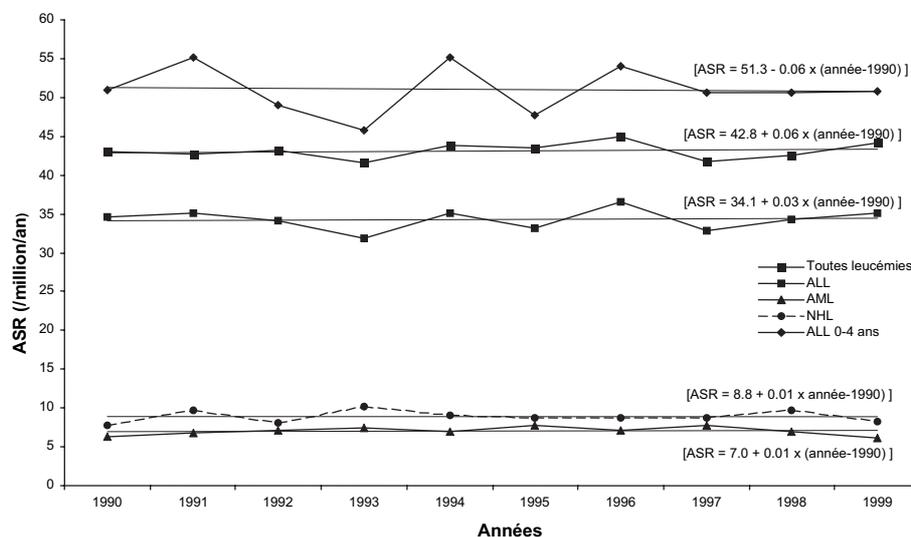
Il n'y a pas unanimité, loin s'en faut, sur l'existence d'une tendance à l'augmentation de l'incidence des cancers. En France (figures 3.1 et 3.2), nous n'observons pas de tendance croissante sur la période 1990-1999. Le Registre Lorrain des Cancers de l'Enfant, dont l'enregistrement remonte à 1983, ne met pas non plus en évidence d'augmentation d'incidence.

3. Ce programme comporte notamment des études cas témoins nationales, des études familiales, des études écologiques sur le risque associé aux radiations ionisantes et à certaines caractéristiques démographiques, et la mise en place d'études couplées à des systèmes d'informations géographiques sur différentes sources d'expositions environnementales.

Tableau 3.II : Incidence des cancers standardisée (ASR) chez les enfants de moins de 15 ans en Europe (ACCIS, 2003)

	Europe	Europe du Nord	Royaume-Uni	Europe du Centre	Europe de l'Est	Europe du Sud	France
Leucémies	44,1	48,5	43,6	45,1	39,2	43,3	42,3
Lymphomes	15,0	15,8	11,7	13,8	17,6	19,8	15,6
Tumeurs du SNC	27,6	44,1	30,8	23,0	27,3	29,9	29,1
Tumeurs du SNS	10,4	8,9	9,5	11,0	9,3	11,3	14,1
Rétinoblastome	3,6	5,0	4,6	3,0	3,3	3,6	3,7
Tumeurs rénales	8,4	9,1	7,9	8,3	8,5	8,6	9,1
Tumeurs hépatiques	1,4	2,2	1,2	1,2	1,7	1,4	1,5
Tumeurs osseuses	5,3	5,2	4,8	5,0	5,3	6,9	6,6
Sarcomes des tissus mous	8,5	10,9	9,9	7,6	7,7	9,7	7,4
Tumeurs des cellules germinales	4,2	4,9	3,9	4,3	3,6	4,1	4,5
Carcinomes	4,0	4,4	3,5	2,0	9,7	4,1	3,3
Tumeurs autres et non précisées	1,1	3,2	1,1	0,3	1,8	1,6	0,2
Toutes tumeurs	133,5	162,2	132,5	124,6	134,8	144,2	137,5

Europe du Nord (Danemark, Finlande, Islande, Irlande, Norvège, Suède), Europe de l'Est (Belarus, Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Roumanie, Slovaquie), Europe centrale (Autriche, Belgique, France, Allemagne, Pays-Bas, Suisse), Europe du Sud (Croatie, Italie, Malte, Portugal, Slovénie, Espagne, Turquie, Yougoslavie).


Figure 3.1 : Évolution de l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant en France sur la période 1990-1999 - Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'Enfant (d'après Clavel et coll., 2004)

ALL : leucémies lymphoïdes aiguës ; AML : leucémies myéloïdes aiguës ; NHL : lymphomes non hodgkiniens

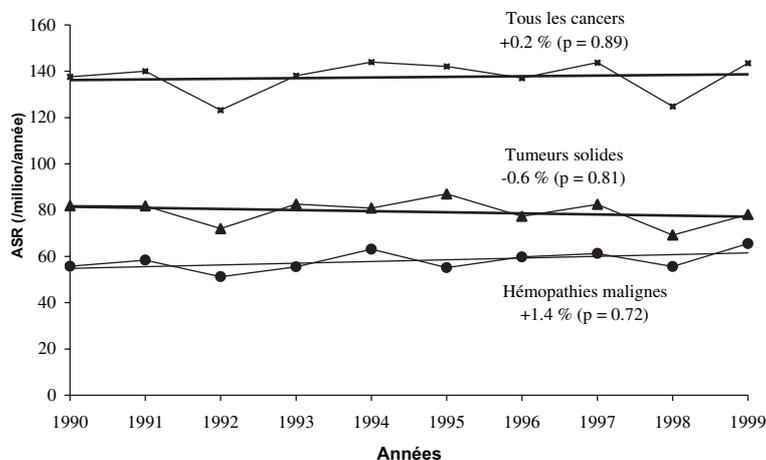


Figure 3.2 : Évolution de l'incidence des cancers de l'enfant en France sur la période 1990-1999 – Registres régionaux de cancers de l'Enfant (Desandes et coll., 2004)

Sur le plan international, pour les pays disposant de données plus anciennes, c'est surtout l'augmentation des tumeurs solides au cours des années 1980 qui semble cohérente d'un pays à l'autre. La responsabilité des révolutions de l'imagerie cérébrale dans cette cassure de la courbe d'incidence a été bien établie (Smith et coll., 1998). Pour les autres tumeurs, les données sont contradictoires, et l'on ne fait pas bien la part des améliorations du diagnostic, du codage de la qualité d'enregistrement dans l'augmentation du nombre de cas. Dans les pays occidentaux, il n'existe pas de structure spatiale distinguant les pays pour lesquels l'incidence a augmenté et ceux pour lesquels elle est stable. L'analyse récemment publiée des données européennes d'ACCIS (*Automated childhood cancer information*) (Steliarova-Foucher et coll., 2004) montre une augmentation de l'incidence des cancers de l'enfant (0-19 ans), de 1970 à 1990, et ce dans toutes les classes d'âge étudiées. La variation moyenne annuelle est de 1 % pendant les décennies 1970 et 1980, et de 1,3 % pendant les décennies 1980 et 1990. L'augmentation est plus nette dans les pays de l'Est que dans les pays de l'Ouest de l'Europe. L'hétérogénéité des registres inclus dans cette analyse incite, là encore, à une interprétation prudente.

Variations géographiques et temporelles de l'incidence à petite échelle géographique

26 Depuis une vingtaine d'années, les cancers et en particulier les leucémies de l'enfant, ont été étudiés à de petites échelles temporelles et géographiques,

considérant éventuellement la survenue des cas sur de très faibles distances. L'objectif de ces études est de mettre en évidence une tendance à l'agrégation spatio-temporelle des cas évoquant la présence de sources cancérigènes ou d'épidémies localisées. Cette question reste très débattue et donne lieu à d'importants développements méthodologiques.

En conclusion, l'augmentation de l'incidence des cancers de l'enfant souvent évoquée dans les médias a été inconstamment rapportée et ne peut pas être considérée comme établie. En revanche, le lien éventuel entre des expositions environnementales et plusieurs types de cancer de l'enfant, notamment les hémopathies malignes et les tumeurs cérébrales, est de mieux en mieux documenté. Seules les expositions aux radiations ionisantes à forte dose ont une responsabilité démontrée. Le rôle d'agents infectieux a également été bien démontré dans les lymphomes de Burkitt et les maladies de Hodgkin (EBV) et il est fortement évoqué dans les leucémies aiguës et, à moindre degré, dans les tumeurs cérébrales. Des arguments s'accumulent pour suggérer le rôle des faibles doses de rayonnement, notamment d'origine naturelle, des champs magnétiques à extrêmement basse fréquence, des pesticides, et de la pollution atmosphérique générée par le trafic automobile. A l'origine ou non d'une augmentation décelable d'incidence, l'environnement est probablement en cause dans un certain nombre de cancers de l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

AUTOMATED CHILDHOOD CANCER INFORMATION SYSTEM (ACCIS). A system of provision, presentation and interpretation of data on cancer incidence and survival of children and adolescents in Europe. <http://www-dep.iarc.fr/accis.htm> [accès le 3 Septembre 2003]

BIRCH J, BOFFETTA P, AHLBOM A, CHYBICKA A, CLAVEL J, et coll. Baseline report on childhood cancer in the framework of the European environment and health strategy. European Commission (DG ENV.). SCALE working group on childhood cancer. <http://www.brussels-conference.org/project.htm> [accès le 15 novembre 2004]

CLAVEL J, GOUBIN A, AUCLERC MF, AUVRIGNON A, WATERKEYN C, et coll. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France : National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 2004, **13** : 97-103

DESANDES E, CLAVEL J, BERGER C, BERNARD JL, BLOUIN P, et coll. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004, **43** : 749-757

PARKIN DM, KRAMAROVA E, DRAPER GJ, MASUYER E, MICHAELIS J, et coll. International incidence of childhood cancer. IARC scientific publications No 144 (II), Lyon, 1998

SMITH MA, FREIDLIN B, RIES LA, SIMON R. Increased incidence rates but no space-time clustering of childhood astrocytoma in Sweden, 1973-1992 : a population-based study of pediatric brain tumors. *Cancer* 2000, **88** : 1492-1493

STELIAROVA-FOUCHER E, STILLER C, KAATSCH P, BERRINO F, COEBERGH JW, et coll.
Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among
children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject) : an epi-
demiological study. *Lancet* 2004, **364** : 2097-2105

II

Éléments
de méthodologie

Introduction

L'identification des cancérogènes dans l'environnement repose généralement sur la mise en évidence d'une relation causale entre l'exposition à un agent et le cancer chez l'homme. Fondée sur les études épidémiologiques montrant cette relation, l'estimation des risques attribuables aux différents cancérogènes influence les décisions sur les priorités à mettre en œuvre en prévention des cancers.

Les approches expérimentales pour identifier les cancérogènes ont joué un rôle essentiel jusqu'aux années 1960. Par la suite, il était admis que les résultats épidémiologiques étaient suffisants pour fournir par eux-mêmes la preuve d'une relation causale. Plus tard, les résultats épidémiologiques ont été considérés comme la seule preuve acceptable d'une association causale. Mais le délai peut être long entre l'exposition et la survenue de la maladie, et la prévention primaire peut être retardée par l'attente de données épidémiologiques. Les résultats expérimentaux, en particulier les tests de cancérogenèse à long terme peuvent pallier à cette difficulté. Dans certains cas, ils représentent des prédicteurs valables du risque humain. L'évaluation de la cancérogénicité des produits chimiques soumis aux tests de cancérogenèse avant leur production industrielle et la diffusion dans l'environnement a certainement contribué à la prévention primaire des cancers humains mais il est difficile de le quantifier. Les approches expérimentales et épidémiologiques jouent donc un rôle complémentaire dans l'identification des cancérogènes.

Le CIRC (*Centre international de recherche sur le cancer*) a identifié jusqu'en 2002, 87 agents ou expositions comme cancérogènes sur la base de résultats épidémiologiques (processus industriels, produits chimiques ou mélanges en milieu professionnel, médicaments, habitudes culturelles, agents biologiques). Établie sur des données épidémiologiques et expérimentales combinées, une liste complémentaire de 63 produits chimiques ou mélanges était proposée comme agents probablement cancérogènes et 234 produits étaient considérés comme possiblement cancérogènes pour l'homme.

La prévention primaire pour le cancer doit associer la réduction du nombre de cancérogènes auxquels l'homme est exposé et la réduction des niveaux d'exposition. Ce dernier point est essentiel même pour des taux d'exposition faible. De grands groupes de population peuvent être exposés à des taux relativement faibles de cancérogènes, mais la réduction de l'exposition aura un effet numériquement important en prévention. Par ailleurs, des niveaux faibles d'exposition à un agent peuvent s'avérer dangereux dans un contexte

d'exposition à plusieurs agents en raison des interactions synergiques possibles. Les relations dose-réponse et la définition de seuils peuvent donc avoir des implications importantes en prévention primaire.

De multiples facteurs sont susceptibles d'intervenir dans la survenue d'un cancer. Il reste encore beaucoup d'incertitude sur la valeur des risques attribuables aux différents facteurs étiologiques : alimentation, exposition professionnelle, pollution... Pour certains, l'origine d'une majorité de cancers pourrait être expliquée par les comportements et le style de vie. Cette vision minimise le rôle joué par les agents environnementaux qu'ils soient ou non des facteurs d'exposition professionnelle, et pour lesquels une relation causale est d'ores et déjà mise en évidence. Il est généralement admis que 50 % des cancers pourraient être évités si les connaissances étiologiques étaient appliquées. Le risque attribuable dépend, en particulier, de la force de l'association entre le facteur d'exposition et le cancer et de la prévalence de ce facteur dans la population.

La susceptibilité génétique individuelle peut aussi moduler les effets de l'environnement. Le rôle du polymorphisme de certains gènes impliqués dans l'activation ou la détoxification des cancérogènes est maintenant bien connu. De même, les polymorphismes des gènes codant pour la réparation de l'ADN, les récepteurs, les homologues d'oncogènes ou suppresseurs de tumeur peut aussi affecter la susceptibilité à l'exposition environnementale et rendre compte du risque par une grande variété de processus. Plus les gènes de susceptibilité seront connus plus il sera éventuellement possible d'identifier des sous-populations plus fragiles.

Ainsi, différents types d'études ont abordé les relations entre l'environnement et le cancer. Ils apportent des arguments et des preuves de nature complémentaire. Tous concourent à ce que le processus d'une connaissance validée puisse se construire et aboutir aux guides pratiques et aux recommandations.

4

Critères de causalité

La causalité est une notion complexe qui nécessite pour être abordée de définir un modèle de causalité. Pour les phénomènes biologiques, ce modèle est en général multifactoriel en ce sens qu'il fait intervenir plusieurs causes formant un ensemble suffisant de causes contributives à la réalisation d'un événement (apparition d'une maladie chez un sujet donné par exemple). Ces causes contributives doivent être rencontrées conjointement voire successivement. Plusieurs ensembles suffisants de causes contributives peuvent coexister pour un même événement.

À la différence de certains phénomènes physiques, la causalité en biologie fait intervenir des éléments stochastiques qui permettent de modéliser les facteurs inconnus qui interviennent dans la relation causale. Par exemple, pour un sujet fumeur dont on connaît précisément la consommation de tabac au cours du temps, on ne peut pas déterminer avec certitude si le sujet va développer un cancer bronchique mais les études épidémiologiques permettent de fournir des estimations du risque, c'est-à-dire de la probabilité de développer un cancer bronchique au cours du temps. La prise en compte d'autres facteurs connus comme influençant ce risque (exposition professionnelle à l'amiante par exemple) ou encore inconnus ainsi que de leurs interactions permettra en principe d'affiner ces estimations du risque. L'élément stochastique diminue ainsi avec l'augmentation de la connaissance. Selon certains auteurs, au-delà de cette modélisation stochastique de phénomènes fondamentalement déterministes (une fois tous les éléments causals connus) subsisteraient encore des éléments stochastiques gouvernant la survenue d'un événement même quand toutes les causes contributives d'un ensemble causal suffisant sont réunies. Une discussion approfondie de ces concepts peut-être trouvée dans des ouvrages de référence en épidémiologie (Kleinbaum et coll., 1982 ; Rothman et Greenland, 1998).

Les études épidémiologiques permettent d'établir des associations entre des facteurs d'exposition et le risque de survenue d'une maladie. Des mesures d'association telles que le risque relatif ou l'odds ratio sont estimées à partir de ces études afin de quantifier la force de cette association. En cas d'association positive, c'est-à-dire si le risque de la maladie augmente avec l'exposition au facteur considéré, et après avoir autant que possible contrôlé les différents biais possibles des études épidémiologiques, ce facteur est alors considéré comme un facteur de risque. Pour autant, la preuve absolue de la

nature causale de la relation entre un facteur de risque et la survenue d'une maladie n'est pas obtenue. Est-il possible d'obtenir la preuve de la nature causale d'une telle relation ? Selon Hume (1739) suivi en cela par Popper (1959), si une hypothèse (de relation causale par exemple) peut tout à fait être réfutée par des résultats expérimentaux ou d'observation incompatibles avec cette hypothèse, la preuve d'une hypothèse est au contraire impossible à obtenir et l'on ne peut tout au plus que vérifier, de façon répétée et dans des circonstances différentes, la cohérence des résultats avec cette hypothèse.

Critères de Hill

Malgré ces restrictions théoriques, les épidémiologistes s'efforcent de juger du degré de plausibilité de la causalité d'une relation en fonction des résultats disponibles, ceci à la fois afin d'aboutir à une meilleure connaissance des déterminants des maladies et afin que des actions de prévention puissent être proposées. Cette démarche est compliquée par le fait que les études épidémiologiques sont le plus souvent de nature observationnelle (études de cohorte et études cas-témoins par exemple) et non expérimentale. À ce sujet, il faut toutefois noter avec Rothman et Greenland (1998) que même les résultats des études expérimentales (les essais randomisés par exemple) peuvent être incohérents entre les différentes études ou se prêter à des interprétations divergentes alors que la nature non-expérimentale d'une discipline n'empêche pas à l'inverse des avancées scientifiques importantes telles que la compréhension du mouvement des planètes, la tectonique des plaques ou l'évolution des espèces.

En pratique, la démarche retenue est fondée sur un ensemble de critères dont la confrontation permet de juger du degré de plausibilité d'une relation causale. Ces critères sont examinés un à un et leur synthèse permet de progresser dans l'établissement d'un jugement global de plausibilité. Encore faut-il préciser d'emblée que ce jugement global est impossible à traduire sous forme de score ou de résultat chiffré même si des catégories de degré de plausibilité d'une relation causale sont utilisées par certains organismes (voir plus bas).

Les critères couramment utilisés sont les critères proposés par Hill (1965). Ces critères reprennent et étendent ceux proposés l'année précédente dans le rapport du « *Surgeon General* » américain sur les effets du tabagisme sur la santé (*United States Department of Health, Education and Welfare*, 1964) et peuvent être reliés de façon plus ancienne aux règles proposées par Hume (1739) et aux canons inductifs de Mill (1862). Ces critères sont au nombre de neuf (tableau 4.I) Les cinq premiers caractérisent la nature de l'association entre le facteur d'exposition considéré et le risque de la maladie étudiée en fonction des résultats d'études épidémiologiques. Les quatre derniers concernent la mise en perspective des résultats des études épidémiologiques par

Tableau 4.1 : Critères de causalité de Hill (1965)

Association forte
Relation dose-effet
La cause précède l'effet
Spécificité de l'association
Reproductibilité des résultats
Plausibilité biologique
Cohérence biologique
Présence de données expérimentales
Analogie

rapport aux connaissances biologiques pertinentes à l'association considérée. On peut noter que certaines versions de ces critères n'en considèrent que sept en omettant les deux derniers critères parmi le second groupe voire six en regroupant les deux premiers critères de ce second groupe.

Critères caractérisant la nature de l'association

Parmi ces cinq critères, les quatre premiers concernent les résultats des études épidémiologiques individuelles. Ils peuvent donc être vérifiés dans certaines études sans l'être dans d'autres. Ils peuvent également concerner la synthèse d'études épidémiologiques sous forme de méta-analyses. Le cinquième critère (reproductibilité) provient de la confrontation des résultats des différentes études épidémiologiques.

Force de l'association

La force de l'association est quantifiée par les mesures d'association que constituent le risque relatif et l'odds ratio par exemple. Elle est d'autant plus élevée que ces mesures prennent des valeurs estimées importantes dans les études épidémiologiques. Les études épidémiologiques étant surtout de nature observationnelle, des biais divers sont possibles qui peuvent provoquer une distorsion des résultats et conduire par exemple à observer des associations fortuites. Dans ce contexte, une association quantitativement forte est moins susceptible d'être expliquée par des biais qu'une association faible. Notamment, il faudrait pour qu'un tiers facteur, connu ou inconnu, puisse expliquer cette association (biais de confusion) qu'il soit lui-même encore plus fortement associé au risque de la maladie que le facteur d'exposition considéré. D'une façon générale, seul un (ou des) biais important (s) peut (peuvent) rendre compte d'une association forte. Une association forte rend ainsi la causalité plus probable (ou moins improbable). Au contraire, des biais même faibles peuvent rendre compte d'une association faible.

Pour ces raisons, la force de l'association est en général considérée, de façon conforme à l'intuition, comme un critère fort de causalité. Toutefois, il ne

s'agit pas d'un critère nécessaire à la causalité. Par exemple, malgré une association quantitativement faible, le tabagisme passif est considéré aujourd'hui comme une cause du cancer bronchique (*International agency for research on cancer working group for the evaluation of carcinogenic risks to humans*, 2004). Il ne s'agit pas non plus d'un critère suffisant de causalité puisque, même en cas d'association forte, on ne peut éliminer par exemple qu'un facteur de confusion encore plus fortement associé au risque de survenue mais non pris en compte dans les études ou inconnu soit responsable de cette association.

Relation dose-effet

Ce critère, alternativement dénommé « gradient biologique », consiste en la présence d'une relation monotone entre le niveau d'exposition au facteur considéré (ou « dose ») et le risque de développer la maladie étudiée (ou « effet »). On parle également parfois de tendance monotone pour dénommer une telle relation. Ce critère est en général considéré comme un critère fort de causalité dans la mesure où l'on s'attend à ce qu'une exposition croissante expose à des lésions tissulaires plus importantes favorisant d'autant plus le processus pathologique. Toutefois, il ne s'agit pas non plus d'un critère nécessaire à la causalité puisque d'autres formes d'une relation dose-effet peuvent exister comme une relation à seuil ainsi que cela est observé pour l'association entre le diéthylstilbœstrol (DES) et l'adénocarcinome du vagin. Il ne s'agit pas non plus d'un critère suffisant de causalité puisque, même en cas de relation dose-effet monotone clairement apparente, on ne peut éliminer par exemple qu'un facteur de confusion (connu ou inconnu) lui-même présentant une forte association monotone avec le risque de survenue de la maladie mais non pris en compte dans les études soit responsable de cette apparente relation dose-effet. On peut affirmer cependant que l'absence d'une relation dose-effet monotone permet de réfuter les hypothèses causales qui impliquent une relation dose-effet monotone.

Temporalité de l'association

Ce critère se réfère simplement au fait que la cause, c'est-à-dire l'exposition, doit précéder l'effet, c'est-à-dire l'apparition de la maladie. L'établissement de cette relation temporelle étant indispensable pour envisager une relation causale, ce critère est un critère nécessaire à la causalité. En revanche, ce n'est pas un critère suffisant. Il faut noter par ailleurs qu'il n'est pas incompatible avec la causalité d'observer la persistance de l'exposition après la survenue de la maladie dans certains cas. Cependant, si l'exposition est uniquement observée après la survenue de la maladie, cela signifie que ce n'est pas l'exposition qui a causé la maladie. Au total, la temporalité de l'association est un critère nécessaire mais il est difficile de le qualifier comme un critère fort ou faible de causalité.

Spécificité de l'association

Ce critère signifie qu'une cause doit conduire à un seul effet, c'est-à-dire qu'à une exposition de nature causale ne doit être associée qu'une seule maladie causée par l'exposition. La justification de son inclusion comme critère de causalité serait qu'il suggère l'existence d'un mécanisme propre à la maladie étudiée, ce qui est en faveur d'une relation causale. Toutefois, ce critère est extrêmement critiquable et ne semble pas être un critère approprié de causalité même s'il est régulièrement cité comme tel. En effet, il n'y pas de justification forte de ce critère puisque le fait que l'exposition puisse être causale pour d'autres maladies que celle étudiée ne semble ni renforcer ni diminuer la probabilité que cette exposition soit également causale pour la maladie étudiée. D'ailleurs, Hill (1965) a émis lui-même de nombreuses réserves quant à l'utilisation de ce critère. En pratique, les exemples d'expositions qui peuvent être causales pour plusieurs maladies sont nombreux, à commencer par le tabagisme. Au total, il s'agit donc d'un critère de causalité faible voire purement et simplement invalide et qui n'est bien sûr ni nécessaire ni suffisant à l'établissement de la causalité.

Reproductibilité des résultats de l'association

Ce critère se réfère à la réplification dans plusieurs études de l'observation de l'association considérée entre facteur d'exposition et maladie. Ce critère est d'autant plus fort que ces études ont été réalisées dans des populations ou contextes différents. Ce critère est généralement considéré comme un critère fort de causalité. Toutefois, il ne constitue pas un critère nécessaire. En effet, des résultats différents entre les études peuvent provenir de différences méthodologiques voire de la simple variabilité aléatoire entre les études. Plus fondamentalement, si le facteur considéré est causal mais que d'autres causes contributives interviennent pour constituer un ensemble causal suffisant (voir plus haut), les différences entre études peuvent provenir de différences de prévalence de ces causes contributives d'une étude à l'autre pour des populations ou des périodes de temps différentes ainsi que cela est discuté par Rothman et Greenland (1998). Ce critère n'est bien sûr pas non plus un critère suffisant ne serait-ce que parce que le même biais de confusion et des biais d'autre nature peuvent se retrouver dans les différentes études considérées. Selon Rothman et Greenland (1998), le seul véritable intérêt de l'observation d'une bonne cohérence entre les résultats des études est de permettre d'éliminer l'hypothèse qu'un tiers facteur variant fortement d'une étude à l'autre puisse être responsable de différences importantes entre les études.

Critères contextuels

Les quatre derniers critères concernent les connaissances biologiques sur l'association considérée.

Plausibilité biologique de l'association

Ce critère détermine si l'association considérée est cohérente par rapport aux connaissances biologiques générales. Ce critère est habituellement considéré comme un critère fort de causalité car une association de nature causale doit forcément reposer sur des mécanismes biologiques. Toutefois, il ne s'agit pas d'un critère nécessaire de causalité car l'absence de connaissance biologique pertinente à un sujet donné peut n'être que temporaire et refléter seulement l'état présent des connaissances scientifiques. Ainsi, Rothman et Greenland (1998) citent les critiques dont avaient fait l'objet les scientifiques qui avaient proposé les premières hypothèses de transmission du typhus au XIX^e siècle du fait du manque de plausibilité de ces hypothèses au regard des connaissances biologiques très limitées sur les maladies transmissibles à cette époque. À l'inverse, la plausibilité biologique n'est pas un critère suffisant de causalité car l'élucidation de mécanismes biologiques à partir d'études *in vitro* ou d'études animales par exemple n'est pas nécessairement transposable *in vivo* chez l'homme.

Cohérence biologique

Ce critère est vérifié quand l'interprétation causale de l'association considérée ne se retrouve pas en contradiction avec les connaissances disponibles concernant spécifiquement l'histoire naturelle et la biologie de la maladie. Il est très proche du critère précédent et n'en est parfois pas distingué. Toutefois, il s'agit ici de confronter l'interprétation causale de l'association aux connaissances effectivement disponibles sur la maladie plutôt qu'aux connaissances biologiques générales comme pour le critère précédent. À ce titre, la cohérence biologique est parfois interprétée comme un critère nécessaire de causalité en ce sens que l'existence d'une contradiction entre l'interprétation causale proposée et les connaissances biologiques disponibles sur le sujet peut conduire à rejeter l'interprétation causale. Cependant, il est parfois délicat de juger avec acuité de l'existence d'une telle contradiction et ce jugement peut lui-même évoluer avec les connaissances disponibles.

Présence de données expérimentales

Ce critère apparaît mal défini par Hill (1965). Il peut recouvrir l'existence de données expérimentales biologiques ou animales mais aussi de données concernant les effets de l'élimination d'une exposition délétère dans une population. L'existence de données expérimentales à proprement parler concernant les effets d'expositions chez l'homme est rare. De telles données existent parfois dans les essais d'intervention qui ont pour but de vérifier certaines hypothèses telles que l'intérêt d'une politique de prévention donnée (par exemple, une supplémentation vitaminique). Quoiqu'il en soit, ce critère n'est ni nécessaire ni suffisant pour affirmer la causalité. Étant donné les incertitudes concernant la définition de ce critère, il est par ailleurs difficile de juger s'il s'agit d'un critère fort ou faible de causalité. Il est parfois

purement et simplement omis de la liste des critères de causalité (Kleinbaum et coll., 1982).

Analogie

Il s'agit de l'analogie par rapport à d'autres relations causales et à leurs mécanismes. Ce critère n'est ni nécessaire ni suffisant. Il est considéré comme un critère faible de causalité du fait de sa subjectivité importante et est parfois purement et simplement omis de la liste des critères de causalité comme le critère précédent (Kleinbaum et coll., 1982).

Au total, l'utilisation des critères de Hill pour déterminer la nature causale d'une association est très délicate. Seuls cinq critères sont généralement considérés comme forts : la force de l'association, l'existence d'une relation dose-effet monotone, la reproductibilité de l'association, la plausibilité et la cohérence biologiques qui sont parfois confondues. Aucun de ces critères n'est suffisant que ce soit individuellement ou en association. Seule la temporalité de l'association est nécessaire à la causalité. La cohérence biologique peut aussi être considérée comme nécessaire avec quelques réserves cependant (voir plus haut). Selon certains auteurs, l'utilisation même de critères de causalité est vaine voire contre-productive (Lanes et Poole, 1984). Hill lui-même était très sceptique quant à l'utilisation de ses critères. Cependant, ces critères peuvent procurer une aide dans la tâche complexe qui consiste à évaluer la plausibilité de la nature causale d'une association en fournissant une grille d'évaluation.

Systèmes de classification de la plausibilité d'une relation causale

Afin d'aboutir à des propositions concrètes en terme de mesures de prévention et en dépit des difficultés soulignées ci-dessus, des systèmes de classification du degré de plausibilité de la nature causale d'une association ont été proposés et sont couramment utilisés en pratique. Ces systèmes intègrent des éléments proches des critères de Hill. Les deux plus connus concernent le domaine du cancer et sont celui du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) qui dépend de l'Organisation mondiale de la santé (<http://www-cie.iarc.fr/>) et celui de l'« *Environmental protection agency* » aux États-Unis (*United States environmental protection agency*, 1999).

Par exemple, le CIRC réunit régulièrement des experts pour juger de la nature cancérigène ou non de l'exposition à des substances de toute nature présentes dans l'environnement et publie des monographies pour rendre compte de cette évaluation. Les données chez l'homme et l'animal sont prises en compte afin d'aboutir à une évaluation globale pour chaque substance et à une classification en cinq niveaux de plausibilité de la nature cancérigène d'une substance chez l'homme :

- groupe 1 : substance cancérigène ;
- groupe 2A : substance probablement cancérigène ;
- groupe 2B : substance possiblement cancérigène ;
- groupe 3 : substance inclassifiable ;
- groupe 4 : substance probablement non cancérigène.

Dans ses 80 premières monographies (1972-2002), le CIRC a ainsi évalué 878 substances et en a classé respectivement 87, 63, 234 et 493 dans les catégories 1 à 3 ci-dessus et une seule dans la catégorie 4. Malgré la très grande utilité de ces évaluations, il faut noter que les éléments pris en compte s'inspirent des critères de Hill et sont donc sujets à des limites de même nature.

En conclusion, l'établissement d'une relation causale est utile à la fois dans un but cognitif et afin de proposer des politiques de prévention en santé publique. Il s'agit cependant d'une tâche extrêmement complexe. Les critères de causalité de Hill constituent une aide dans l'évaluation de la nature causale d'une association malgré leurs nombreuses limites et l'impossibilité d'aboutir à une conclusion formelle. Des systèmes de classification d'expositions selon le degré de plausibilité d'une association causale dont les éléments s'inspirent des critères de Hill ont été formalisés et sont utilisés en pratique.

BIBLIOGRAPHIE

HILL AB. The environment and disease : association or causation ? *Proceed R Soc Med* 1965, **58** : 295-300

HUME D. A Treatise of Human Nature. Oxford University Press, Oxford, 1888, Second Edition, 1978 (original publication, 1739)

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) WORKING GROUP FOR THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon, France, 2004, Volume 83

KLEINBAUM DG, KUPPER LL, MORGENSTERN H. Epidemiologic research : principles and quantitative Methods. Chap 2, John Wiley and Sons, New York, 1982 : 529p

LANES SF, POOLE C. Truth in packaging ? The unwrapping of epidemiologic research. *J Occup Med* 1984, **26** : 571-574

MILL JS. A System of Logic, Ratiocinative and Inductive. Chap 2, Fifth edition, Parker, Son and Bowin, London, 1862. In : Preventive and Community Medicine. CLARK DW, MACMAHON B. (eds), Little Brown, Boston, 1981, 2^e édition

POPPER KR. The Logic of Scientific Discovery. Harper and Row, New York, 1968

ROTHMAN KJ, GREENLAND S. Modern Epidemiology. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, 2^e édition, chap 2

UNITED STATES DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE. Smoking and Health : Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Government Printing Office, Washington, DC, PHS Publication N° 1103, 1964

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Guidelines for Carcinogenic Risk Assessment. Risk Assessment Forum. NCEA-F-0644. US-EPA, Washington, DC, 1999

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).

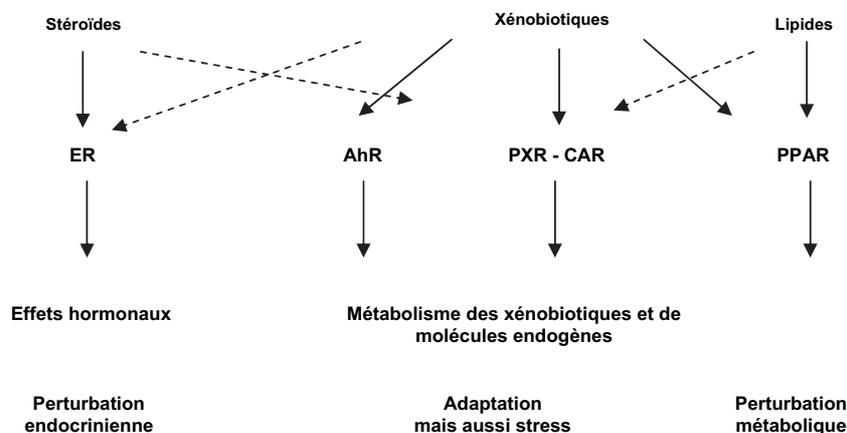


Figure 5.1 : Récepteurs légitimes et illégitimes des xénobiotiques

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.

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

6

Facteurs de susceptibilité génétique au cancer

Le développement d'un cancer est un processus multi-étape nécessitant la transformation d'une cellule normale en cellule pré-tumorale et/ou tumorale. Le nombre important de mutations retrouvées dans certaines cellules tumorales permet de faire l'hypothèse qu'une cellule tumorale acquiert une instabilité génétique liée à un dysfonctionnement des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire (« *gatekeepers* ») et/ou dans la régulation de la fidélité de l'information génétique (« *caretakers* ») (Kinzler et Vogelstein, 1997). Dans le premier cas, ce sont les proto-oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeurs qui ont perdu leur rôle régulateur normal. Dans le second cas, les gènes de réparation, au sens général du terme, n'assurent plus leur rôle de maintien de l'intégrité génétique. Ces notions sont souvent dérivées de l'étude de cancers familiaux qui ont permis de montrer l'existence de ces gènes. Ainsi, les syndromes de type rétinoblastome ou Li-Fraumeni, et les prédispositions familiales aux cancers du sein ou du côlon ont permis d'isoler et de caractériser certains gènes suppresseurs de tumeurs. Le *xeroderma pigmentosum* (déficiency dans les enzymes de réparation par excision de nucléotides), le HNPCC (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer* : déficiency dans les enzymes de réparation des mésappariements), le syndrome de Bloom (déficiency dans l'hélicase BLM assurant la fidélité de recombinaison), ont permis de caractériser les enzymes de réparation de l'ADN. Les cancers familiaux et les pathologies prédisposant fortement au cancer représentent environ 5 à 10 % de l'ensemble des cancers (Nagy et coll., 2004).

La majorité des formes communes de cancer (cancers sporadiques) résulte probablement des effets de multiples variants génétiques à effet modeste (*Single Nucleotide Polymorphisms*⁴, SNPs) et d'autres facteurs de risque (mode de vie, expositions professionnelles...). Ces SNPs peuvent avoir un impact important au niveau de la population si leur fréquence est élevée. Par exemple, 20 % des cas de cancer peuvent être attribués à un polymorphisme dont l'effet est faible (OR = 1,5) mais la prévalence élevée (50 % de la population). Cette part attribuable est la même que pour un gène conférant

4. Variant génétique dont la fréquence est d'au moins 1 % dans la population générale

un risque élevé (OR = 5) mais dont la prévalence est faible (5 % de la population) (Brennan, 2002).

Associations SNPs-cancer

Un intérêt particulier a été tout d'abord donné aux SNPs de gènes impliqués dans le métabolisme des toxiques chimiques (conversion des toxiques en métabolites intermédiaires par des enzymes de phase I, essentiellement des cytochromes P450, et détoxification par des enzymes de phase II, telles les glutathion transférases et les N-acétyltransférases). D'autres gènes pouvant influencer le risque de cancer, par exemple ceux intervenant dans la réparation de l'ADN, l'immunité, le contrôle du cycle cellulaire, ou la dépendance aux toxiques, sont actuellement étudiés. Une liste préliminaire de ces gènes candidats est donnée dans le tableau 6.I.

Tableau 6.I : Liste préliminaire de gènes candidats pouvant influencer le développement d'un cancer (d'après Brennan, 2002)

Types de gène	Gènes
Métabolisme (Phase I)	CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, ADH2, ADH3, MPO, mEH
Métabolisme (Phase II)	GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT1, NAT2, ALDH2, NQO1, SULT1A1, SOD2
Réparation de l'ADN	XRCC1, XRCC3, XPD, XPF, ERCC1
Fonction immunitaire	IL1A, IL1B, IL2, IL6, TNF, HLA class I/II
Contrôle du cycle cellulaire	TP53, HRAS
Dépendance à la nicotine et autres récepteurs	CYP2A6, DAT1, DRD2, DRD4, RARA

Les résultats de plusieurs centaines d'études épidémiologiques (essentiellement de type cas-témoins) sur divers cancers ont été publiés durant les 10 dernières années. En dépit de cet effort considérable, le bilan des connaissances acquises est assez décevant dans la mesure où les associations positives mises en évidence n'ont pas toujours été confirmées. La taille relativement faible des populations étudiées (généralement comprise entre 100 et 300 cas), et la puissance statistique insuffisante pour mettre en évidence des effets modestes (ORs inférieurs à 1,5), pourrait en partie expliquer la discordance des résultats. En effet, des estimations du nombre de sujets nécessaires pour détecter des ORs compris entre 1,2 et 1,5 avec une puissance statistique de 80 %, indiquent que 500 à 2 000 cas (et un nombre égal de témoins) sont nécessaires lorsque la prévalence de l'exposition au facteur étudié (polymorphisme génétique par exemple) est de 50 % dans la population générale (figure 6.1) (Brennan, 2002).

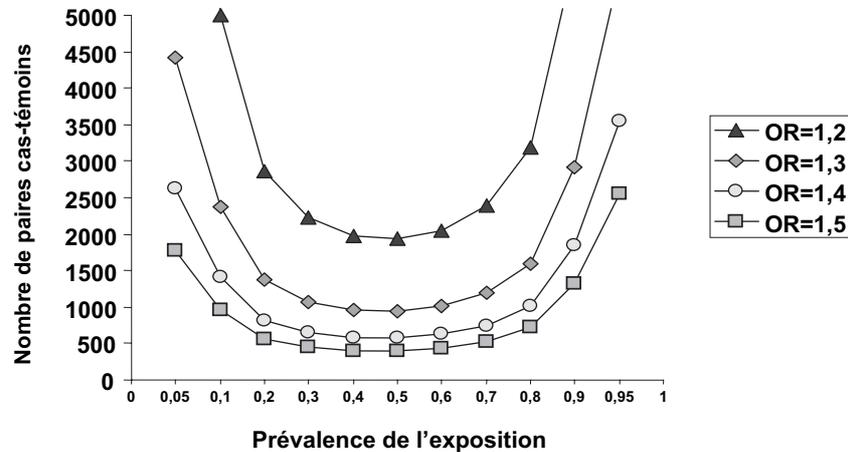


Figure 6.1 : Tailles d'échantillons nécessaires à la mise en évidence d'OR faibles ($\leq 1,5$) en fonction de la prévalence de l'exposition (puissance = 0,80, $\alpha = 0,05$)

De nombreuses synthèses (revues systématiques de la littérature et méta-analyses d'études publiées) ont été réalisées afin d'évaluer la relation entre des SNPs spécifiques et certains cancers (Houlston et Peto, 2004). Peu d'entre elles ont cependant permis de mettre en évidence des associations significatives (cancer du sein et CYP2C19-(TTTA)₁₂, GSTP1-Ile105Val et TP53-Arg72Pro ; cancer du côlon et APC-I130K, MTHFR-Ala677Val et HRAS-VNTR ; cancer de la vessie et NAT2-*slow* acétylateur et délétion de GSTM1 ; cancer du poumon et délétion de GSTM1) (tableau 6.II).

Tableau 6.II : Associations significatives SNPs - cancer mises en évidence dans des synthèses d'études (d'après Houlston et Peto, 2004)

Cancer	Polymorphisme	OR [IC à 95 %]	Nombre d'études	Total cas	Référence
Colorectal	APC I130K	1,77 [1,30-2,41]	3	670	Houlston et Tomlinson, 2001
	HRAS1-VNTR	2,50 [1,54-4,05]	5	394	Houlston et Tomlinson, 2001
	MTHFR Ala677Val	0,77 [0,64-0,93]	4	1 949	Houlston et Tomlinson, 2001
Sein	CYP19(TTTA) ₁₂	2,33 [1,36-4,17]	3	1 404	Dunning et coll., 1999
	GSTP1 Ile105Val	1,60 [1,08-2,39]	2	172	Dunning et coll., 1999
	TP53 Arg72Pro	1,27 [1,02-1,59]	3	412	Dunning et coll., 1999
Vessie	NAT2	1,4 [1,2-1,6]	22	2 496	Marcus et coll., 2000
	GSTM1 délétion	1,44 [1,23-1,68]	17	2 149	Engel et coll., 2002
Poumon	GSTM1 délétion	1,17 [1,07-1,27]	43	7 463	Benhamou et coll., 2002

Interactions gène-environnement

La prise en compte de facteurs génétiques dans l'étude des associations cancer-environnement pourrait conduire à identifier des niveaux de risque différents dans des sous-groupes d'individus exposés. Un exemple bien documenté est celui du risque de cancer de la vessie et de l'exposition aux amines aromatiques en fonction du génotype NAT2 (acétylateurs rapides et acétylateurs lents). Des différences de risque de cancer ont été observées selon le génotype NAT2 ; aussi, la non prise en compte de ce facteur génétique dans l'étude de la relation cancer de la vessie-amines aromatiques conduit à l'estimation d'un risque moyen et donc dilué. Une revue récente de la littérature (Kelada et coll., 2004) indique qu'un certain nombre de polymorphismes génétiques pourrait avoir un effet modificateur sur le risque de cancer associé à des expositions environnementales ou professionnelles (tableau 6.III).

Tableau 6.III : SNPs pouvant avoir un effet modificateur sur le risque de cancer associé à des expositions environnementales ou professionnelles (d'après Kelada et coll., 2004)

Exposition	Cancer	Gène(s)
Alcool	Œsophage	ALDH2
Aflatoxine B1	Foie	GSTM1, EPHX1
Amines hétérocycliques	Colon	NAT2
	Sein	NAT2, SULT1A1
Amines aromatiques (industrie des teintures)	Vessie	NAT2
Solvants halogénés (ex, TCE)	Rein	GSTT1
Pollution (HPAs)	Poumon	GSTM1
Radiations solaires (UV)	Peau (BCC)	XPB
Tabac	Poumon	CYP1A1, GSTM1, NAT1, NAT2, EPHX1, XRCC1
	Vessie	CYP1A2, NAT2, GSTM1
Tabac passif	Poumon	GSTM1

Il est cependant nécessaire de noter que ces études d'interactions (entre deux facteurs génétiques ou entre un facteur génétique et un facteur d'environnement) nécessitent généralement des effectifs très importants, de l'ordre de plusieurs milliers de cas et de témoins.

Les calculs permettant d'évaluer les interactions entre deux facteurs dichotomiques (présent/absent) sont donnés dans le tableau 6.IV, selon que les études portent sur des cas et des témoins ou sur des cas uniquement (Botto et Khoury, 2004).

Tableau 6.IV : Calculs permettant d'évaluer les interactions entre deux facteurs dichotomiques (d'après Botto et Khoury, 2004)

G	E	Cas	Témoins	OR		Contraste	Information principale
+	+	a	b	ah/bg	A	A versus D	Effet conjoint de G et E versus rien
+	-	c	d	ch/dg	B	B versus D	G seul versus rien
-	+	e	f	eh/fg	C	C versus D	E seul versus rien
-	-	g	h	1	D		Référence

Autres mesures	OR	Information principale
OR chez les cas	ag/ce	Déviations par rapport à un modèle multiplicatif d'interaction
OR chez témoins	bh/df	Indépendance des facteurs E and G dans la population
Interaction multiplicative	A/(B*C)	Déviations par rapport à un modèle multiplicatif
Interaction additive	A - (B + C - 1)	Déviations par rapport à un modèle additif

G : facteur génétique dichotomique (présent/absent)

E : facteur environnemental dichotomique (présent/absent)

En conclusion, les études réalisées jusqu'à présent ont généralement analysé un nombre relativement restreint de polymorphismes. Les avancées récentes dans l'identification de nouveaux variants et dans les techniques de génotypage à haut-débit devraient faciliter l'analyse simultanée d'un grand nombre de polymorphismes au sein d'un même gène et de multiples gènes au sein d'un même « *pathway* ». Cependant, l'étude simultanée d'un grand nombre de polymorphismes nécessite des tailles d'échantillons considérables, de plus, la quantité importante de données génotypiques ainsi générées nécessite que de nouvelles méthodologies statistiques soient développées.

BIBLIOGRAPHIE

BENHAMOU S, LEE WJ, ALEXANDRIE AK, BOFFETTA P, BOUCHARDY C, et coll. Meta-and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2002, 23 : 1343-1350

BOTTO LD, KHOURY MJ. Facing the challenge of complex genotypes and gene-environment interaction : the basic epidemiologic units in case-control and case-only designs. In : Human Genome Epidemiology. KHOURY MJ, LITTLE J, BURKE W eds. Oxford University Press, 2004 : 111-126

BRENNAN P. Gene-environment interaction and aetiology of cancer : what does it mean and how can we measure it ? *Carcinogenesis* 2002, 23 : 381-387

- DUNNING AM, HEALEY CS, PHAROAH PD, TEARE MD, PONDER BA, EASTON DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 843-854
- ENGEL LS, TAIOLI E, PFEIFFER R, GARCIA-CLOSAS M, MARCUS P, et coll. Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer : a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002, **156** : 95-109
- HOULSTON RS, PETO J. The search for low-penetrance cancer susceptibility alleles. *Oncogene* 2004, **23** : 6471-6476
- HOULSTON RS, TOMLINSON IP. Polymorphisms and colorectal tumor risk. *Gastroenterology* 2001, **121** : 282-301
- KELADA SN, EATON DL, WANG SS, ROTHMAN NR, KHOURY MJ. Applications of human genome epidemiology to environmental health. In : Human Genome Epidemiology. KHOURY MJ, LITTLE J, BURKE W eds. Oxford University Press, 2004 : 145-167
- KINZLER KW, VOGELSTEIN B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997, **386** : 762-763
- MARCUS PM, VINEIS P, ROTHMAN N. NAT2 slow acetylation and bladder cancer risk : a meta-analysis of 22 case-control studies conducted in the general population. *Pharmacogenetics* 2000, **10** : 115-122
- NAGY R, SWEET K, ENG C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene* 2004, **23** : 6445-6470

7

Relation dose-réponse et analyse des risques de cancer

Dans les études expérimentales, sur l'animal par exemple, les sujets étudiés ne diffèrent en principe que par le fait d'être exposés ou pas. L'effet observé chez les exposés est en conséquence attribuable à l'exposition et à elle seule. Le seul problème de causalité posé par l'expérimentation est celui de la reproductibilité des résultats.

En épidémiologie, science d'observation de personnes ou de populations (cas des études où l'unité statistique n'est pas l'individu mais un groupe de population), les individus qui contribuent à l'analyse ont eu et ont une immense variété de comportements et de profils génétiques qu'il est impossible de décrire et de prendre en compte dans le détail. On ne peut donc réduire les termes de la comparaison entre les exposés et ceux qui ne le sont pas à cette seule différence en matière d'exposition.

Qu'il s'agisse d'une approche épidémiologique à visée purement cognitive ou cherchant à soutenir une démarche de santé publique, le jugement de causalité porté sur la relation entre une exposition et un effet revêt une importance cruciale. La proposition de base d'un jugement de causalité est aussi vieille que l'épidémiologie à visée étiologique elle-même, et les critères proposés par Hill (1965) restent essentiellement d'actualité (tableau 7.I).

Sans rentrer dans le détail de chacun des critères, dont la traduction française peut être par ailleurs discutée, on insistera sur le fait qu'il n'est pas nécessaire que tous ces critères soient remplis pour porter un jugement de causalité (exemple de l'effet leucémogène des rayonnements ionisants, dont le lien de causalité ne fait pas de doute). De plus, ces critères sont relatifs, c'est-à-dire que ceux qui sont validés prennent d'autant plus d'importance que d'autres ne le sont pas. Il y a deux exceptions, d'abord la temporalité de la relation : on voit mal comment l'effet pourrait précéder la cause. Ensuite, la reproductibilité des résultats est une règle scientifique générale, qui, appliquée à l'épidémiologie conduit à la conclusion forte qu'une étude épidémiologique isolée, si excellente soit-elle, ne permet en aucun cas de porter un jugement de causalité. Enfin, il s'agit bien d'un jugement porté sur les éléments disponibles et ce serait un contresens de tenter d'affecter un poids numérique générique à chacun des critères afin de calculer un score qui emporterait la

Tableau 7.1 : Critères de Hill (1965) et exemples d’applications

Critères	Leucémie et rayonnements ionisants	Cancer du larynx chez les mineurs d’uranium
Association forte	+	+
Relation dose-effet	+	-
La cause précède l’effet	+	+
Spécificité de l’association	-	-
Reproductibilité des résultats	+	-
Plausibilité biologique	+	+/-
Cohérence biologique	+	+/-
Présence de données expérimentales	+	-
Analogie	+	+

décision sur la causalité en référence à une valeur seuil. Par exemple, on pourrait être tenté de donner un poids plus important à une association forte indiquée par un risque relatif élevé et statistiquement très significatif. Or, en matière d’expositions environnementales, les associations faibles sont très fréquentes, et on risquerait dès lors de ne jamais conclure à une relation de causalité dans ce cas. À l’inverse, l’exemple des mineurs d’uranium, exposés au radon, gaz radioactif d’origine naturelle responsable (causalement !) de cancers du poumon, montre le risque de donner trop de poids à un fort risque relatif. Dans ce cas, une forte association apparaissait dans la cohorte des mineurs français. Mais dans 10 autres cohortes de protocole très voisin, il n’était pas observé d’association significative. Il a donc été conclu à l’absence d’un lien de causalité pour cette pathologie en rapport avec les circonstances d’exposition. Il faut également noter que le critère d’existence d’une relation dose-réponse (Hill parle de gradient biologique) suppose une allure monotone croissante. Le chapitre 4 présente une discussion détaillée des critères de Hill.

Relation dose-réponse, un élément de détermination des priorités

Conclure à l’existence d’un lien de causalité entre une exposition à un agent quelconque et la survenue d’une maladie est une condition nécessaire mais non suffisante pour déterminer des priorités d’action. Pour cela, on doit savoir également qui est exposé et à quel niveau, ce qui constitue un travail d’épidémiologie descriptive. Mais il faut aussi connaître l’effet d’une exposition ou d’une dose donnée d’un cancérigène, c’est-à-dire la relation dose-réponse.

Cancérogènes mutagènes ou génotoxiques

Les comités internationaux d'experts les plus reconnus, en particulier ceux qui traitent des questions de radioprotection (Commission Internationale de Protection Radiologique) considèrent que les cancérogènes génotoxiques (mutagènes ou responsables d'anomalies chromosomiques) ont un mode d'action sans seuil. Les éléments de discussion de cette hypothèse sont présentés plus loin.

Toute dose d'un cancérogène génotoxique est ainsi dans ce modèle responsable d'un excès de risque de cancer et un enjeu majeur est la connaissance de l'allure de la relation dose-réponse aux faibles doses. Ce sont en effet à ces doses faibles qu'est en général exposée la majorité de la population. Le problème est que ces effets étant ténus, ils ne sont pas observables. Il s'agit donc d'extrapoler à partir des données du domaine observable ce qui est susceptible de se produire dans le domaine non observable (figure 7.1). On peut pour cet exercice disposer de données épidémiologiques, ce qui est plutôt rare, ou plus fréquemment de données d'expérimentation animale. Dans les deux cas, et en règle générale, différents modèles mathématiques d'extrapolation s'ajustent de manière satisfaisante aux données dans le domaine observable (figure 7.2). La qualité de cet ajustement est jugée sur la base d'un test statistique d'adéquation. En revanche, l'allure de la relation dose-réponse en dehors du domaine observable est à la fois déterminée par les données observées sur lesquelles s'appuient les modèles et impossible à valider. La figure 7.3 montre les résultats de l'extrapolation de données

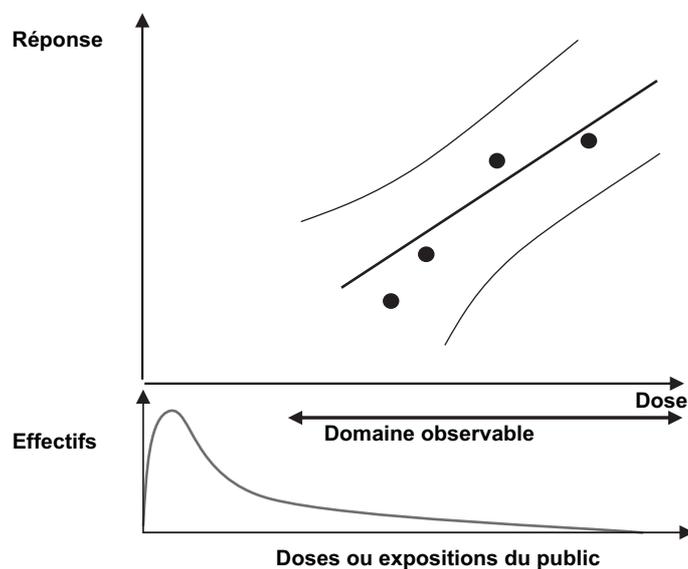


Figure 7.1 : Domaine observable et situation fréquente de distribution des expositions du public

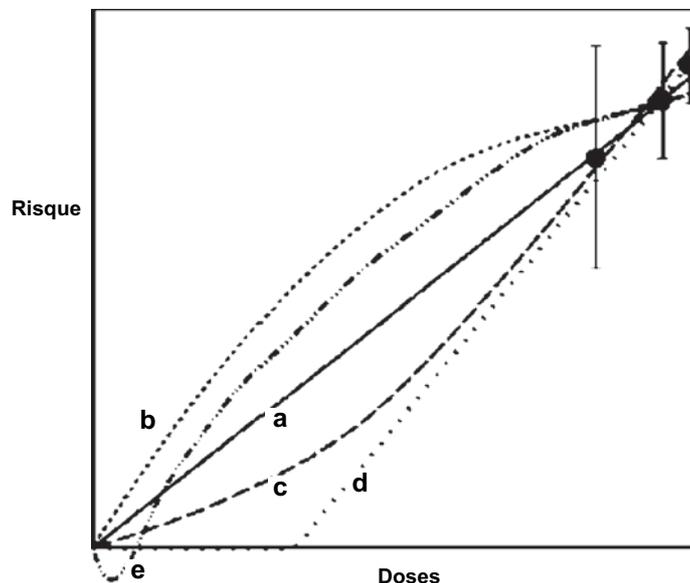


Figure 7.2 : Représentation schématique des différentes extrapolations possibles de risques mesurés vers les très faibles doses (d'après Brenner et coll., 2003)

Les risques mesurés sont figurés ici par des points pour leur estimation centrale avec leurs intervalles de confiance. Tous les modèles utilisés ont une bonne adéquation aux données observées (expérimentales ou épidémiologiques). a : extrapolation linéaire ; b : supralinéaire ; c : sublinéaire ; d : à seuil ; e : « hormétique » (pour de faibles doses, le risque est diminué)

animales sur le risque de mort par cancer lié à l'administration de dioxine (2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine). Plusieurs modèles s'ajustent correctement aux données, mais les estimations fournies par chacun des modèles, par exemple du risque à dose donnée, varient très largement et d'autant plus que l'on descend en niveau de dose. L'Agence américaine de Protection de l'Environnement (US.EPA) propose d'utiliser en première intention le modèle dit multi-étapes linéarisé (*linearized multistage* ou LMS), sous réserve bien sûr d'une adéquation satisfaisante aux données, au double motif qu'il est partiellement basé sur des considérations biologiques en accord avec la conception actuelle de la mécanique de la cancérogenèse et qu'il fournit le plus souvent les estimations de risque les plus pessimistes : on prend de ce fait une précaution supplémentaire. On notera que ce n'est pas le cas dans l'exemple de la figure 7.3 où il est noté MS ou MS₂, ce dernier cas correspondant à une troncature du jeu de données pour assurer une meilleure adéquation.

Au total, le choix du modèle est parascientifique, mêlant des considérations de principe (être le plus protecteur possible), des connaissances ou hypothèses mécanistiques et des outils de modélisation mathématique.

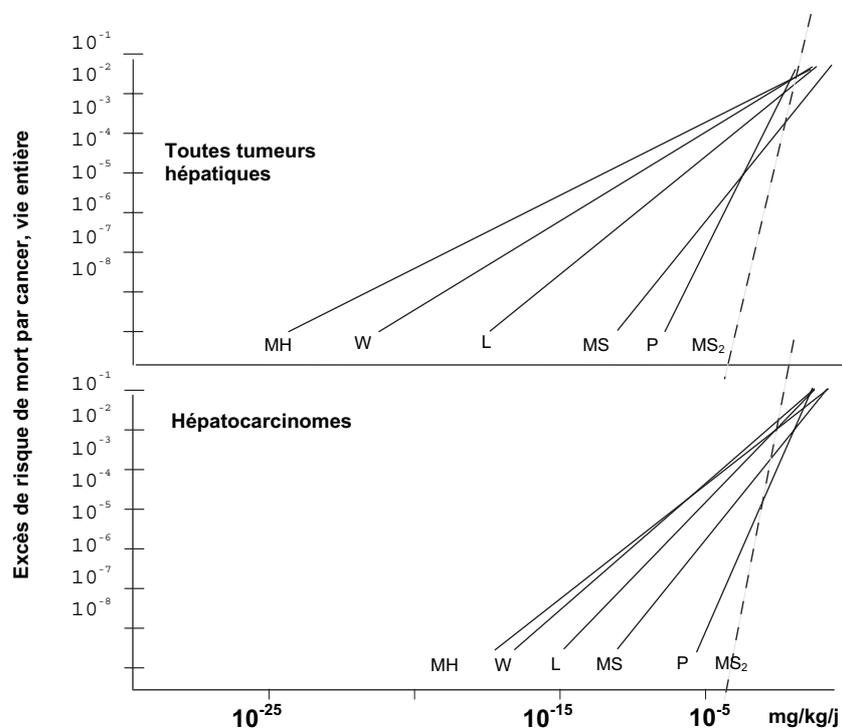


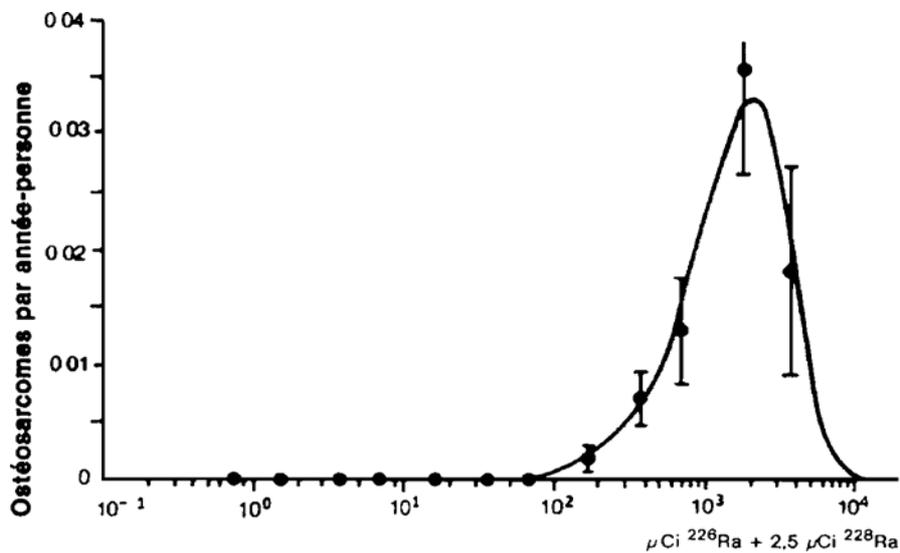
Figure 7.3 : Applications de différents modèles d'extrapolation à un jeu de données animales (d'après Longstreth et Hushon, 1983)

Excès de risque de mort par cancer, cas de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine

M : Multi-hit ; W : Weibull ; L : Logit ; MS : Multi-étapes linéarisé ; P : Probit ; MS₂ : Multi-étapes linéarisé appliqué à une troncature du jeu de données (indiquée par la courbe en pointillés)

Cancérogènes non mutagènes ou non génotoxiques

Dans le cas de cancérogènes intervenant à d'autres moments que le stade initial de mutagenèse (par exemple les étapes de promotion ou de progression), il est admis qu'il existe un seuil de dose, en deçà duquel il n'y a pas d'effet. Il s'agit donc de déterminer quelle est la valeur de ce seuil. Il peut être parfois déterminé à partir d'études épidémiologiques (figure 7.4). Il est obtenu le plus souvent à partir d'études expérimentales, chez le rongeur par exemple. Pour un même effet d'un agent, la valeur de la dose seuil va varier selon les conditions expérimentales. D'une part, l'espèce testée et la lignée particulière utilisée ont une sensibilité spécifique au cancérogène testé. D'autre part, la puissance statistique de l'étude va également influencer sur le seuil de dose observé : il peut s'abaisser si la puissance statistique augmente avec le nombre d'animaux par groupe de dose. Il y a donc dans ce cas également matière à jugement quant au choix d'une valeur, et à la plausibilité de la transposition à l'espèce humaine des données animales. On est ici à



chaque microcurie ingérée correspond une dose cumulée au squelette de 5 rad environ.

Figure 7.4 : Effet à seuil : une observation épidémiologique, le cas de l’ostéosarcome radio-induit chez les ouvrières ayant appliqué de la peinture lumineuse au radium (d’après Bertin, 1991)

nouveau dans le principe de la décision, donc du jugement sous incertitude, à partir de données scientifiquement établies.

Cancérogènes complets

Une molécule peut être clairement non génotoxique après avoir été testée de manière conforme à l’état de l’art sur une batterie de tests *in vitro* (par exemple test de Ames pour la mutagénicité, échange de chromatides sœurs pour la génotoxicité...), mais être un cancérogène démontré, agissant au stade de la promotion. Un tel promoteur ne peut exercer son action cancérogène que si l’étape initiale et nécessaire de dommage au matériel génétique a bien eu lieu. Cependant, certains promoteurs administrés à des animaux dans un essai de cancérogenèse *in vivo* sans exposition préalable à un initiateur induisent parfois des cancers. Un cas bien connu est celui de la dioxine (Kociba et coll., 1978 ; Holder et Menzel, 1989). Dès lors, il est nécessaire de porter un jugement sur la manière dont la relation dose-réponse pour cet agent va être traitée, avec ou sans seuil. Dans le cas de la dioxine, l’US.EPA se base sur l’observation empirique et considère que cette molécule est un cancérogène « complet » et qu’elle doit être traitée comme n’ayant pas de seuil d’action, tandis que la plupart des autres comités internationaux d’experts retiennent son mécanisme d’action comme promoteur pour considérer qu’il y a un seuil.

Projections de risque

Les données observées peuvent également permettre l'estimation d'un impact en testant un ou des modèles qui serviront à prédire l'allure de la relation dose-réponse en fonction de la dose reçue et de la mortalité ou de l'incidence du cancer étudié dans la population (risque de base), en l'absence d'exposition. Cette approche peut servir à estimer le risque vie entière d'une cohorte dont on cherche à déterminer le risque après une exposition alors qu'un nombre significatif de sujets suivis est encore vivant et indemne de cancer. Le modèle de projection peut être multiplicatif (modèle de risque relatif) par rapport au risque de base ou bien additif (modèle de risque constant). L'impact des expositions est clairement différent selon le modèle retenu (figure 7.5).

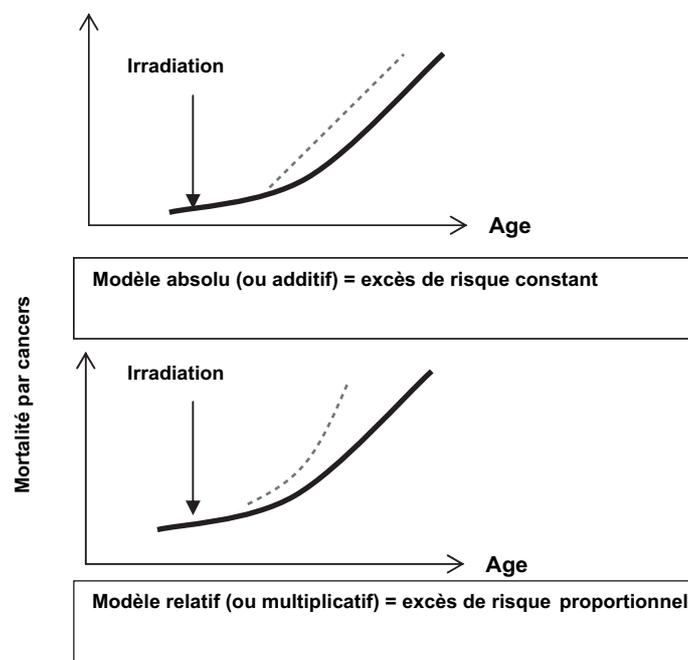


Figure 7.5 : Modèles de projection de risque. Évolution de la mortalité par cancer selon l'âge : en l'absence d'exposition (trait épais) et chez les exposés (pointillé)

Effet global de l'existence de sous-populations sensibles sur la relation dose-réponse

Dans l'exemple du cancer du sein lié à l'exposition aux rayonnements ionisants (Brenner et coll., 2003), s'il existe au sein de la population générale une

très faible proportion (par exemple 0,25 %) de femmes particulièrement sensibles, pour des raisons génétiques notamment, à l'effet d'un cancérigène génotoxique, la relation dose-réponse est linéaire à faible dose pour ces sujets comme pour la population générale. Quand la dose croît, le nombre de cancers chez les femmes sensibles va atteindre un plateau (toutes ces femmes vont développer un cancer). Sur l'ensemble des deux populations, la courbe sera globalement supra-linéaire (figure 7.6). Dans ce cas, une relation linéaire appliquée à l'ensemble de la population exposée, femmes extrêmement sensibles comprises, sous-estimerait le risque.

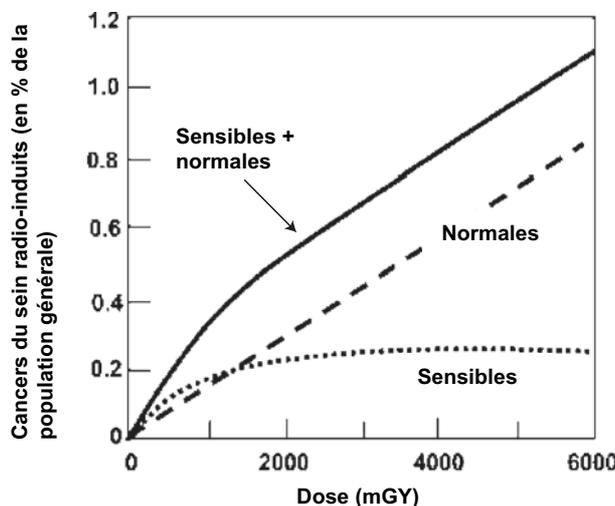


Figure 7.6 : Relation dose-réponse pour le risque de cancer du sein lié à l'exposition aux rayonnements ionisants sur une population de femmes dont une proportion très faible (0,25 %) est extrêmement sensible (d'après Brenner et coll., 2003)

Transpositions, extrapolations, analogies

Dans le cas où l'on projette le risque, si la projection de risque extrapolée à partir des données de la date de point est compatible avec un modèle de risque proportionnel, le risque estimé pour une même dose va dépendre de l'incidence ou de la mortalité de base, variable d'une population à l'autre, qui aura une influence notable. Le tableau 6.II montre quelques exemples de différences entre pays pour les taux de décès pour trois localisations de cancer, qui aident à saisir les enjeux.

Tableau 7.II : Taux de décès standardisés pour divers cancers pour 100 000 en 1988

	Poumon (H + F)	Sein (F)	Estomac (H + F)
États-Unis	53	32	6
Japon	25	8	41
Grande-Bretagne	57	42	16
France	32	27	10

La question est en fait plus globale : quelle est la validité de la transposition des résultats observés sur une population vers une autre, dans le domaine observable ? Par exemple, la relation dose-réponse observée pour le risque de cancer du sein dû aux rayonnements ionisants chez les survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki est-elle valide pour estimer le risque d'une exposition d'une population française à ces mêmes rayonnements 50 ans plus tard ? Il n'y a pas de réponse simple à cette question, mais il est clair que plus on s'éloigne dans le temps et dans l'espace, plus les incertitudes sont importantes. Une fois de plus, faute d'éléments de certitude sur la comparabilité des populations, on sera amené à exercer sa capacité de jugement.

Bien entendu, le problème est encore plus aigu lorsqu'il faut effectuer des transpositions de l'animal à l'homme, faute de données épidémiologiques. La connaissance du mécanisme d'action et surtout sa conservation au plan phylogénétique est dans ce cas un guide important quoique rarement déterminant.

Enfin, une variété particulière de transposition est ce que Hubert (2003) définit comme analogie à la suite de Hill (1965), par exemple lorsque l'on admet qu'un effet observé à la suite d'une exposition par inhalation puisse également se produire lorsque le même agent est ingéré. La figure 7.7 résume ces problématiques.

Polémique sur la linéarité sans seuil

L'existence de mécanismes de réparation de l'ADN est bien démontrée. Pour qu'une mutation soit fixée, il faut, pour rester très schématique, qu'il y ait dommage concomitant aux deux brins d'ADN complémentaires. À très faible dose, la probabilité d'un tel dommage concomitant est considérée comme inexistante par certains auteurs, pour des raisons de densité insuffisante de l'agent étudié au site chromosomique pertinent. Il y aurait donc toujours un seuil. Le bien-fondé de telles conclusions est discuté (Brenner et coll., 2003). On ne rentrera pas ici dans le détail des arguments échangés. En revanche, les problèmes d'extrapolation et de transposition discutés plus haut

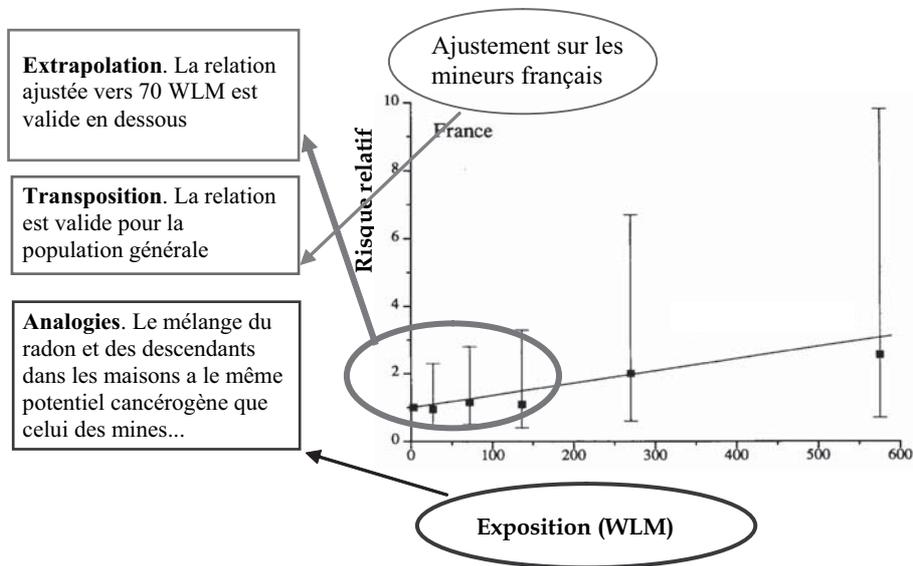


Figure 7.7 : Exemple d’enjeux de transposition/extrapolation/analogie dans le cas de l’exposition au radon (d’après Hubert, 2003)
 Éléments d’inférence des données des mineurs français d’uranium à la population générale française

valent également ici. En d’autres termes, la démonstration de l’existence d’un seuil au niveau cellulaire ou pluricellulaire pose le problème de l’existence et de la détermination de la valeur de ce seuil au niveau de l’organisme et la population (cas de sous-populations extrêmement sensibles). Comme on est loin de pouvoir estimer un tel seuil sur des bases solides, il n’existe pas de réelle alternative opérationnelle à l’approche pragmatique qui retient le modèle de linéarité sans seuil.

En conclusion, l’estimation de l’allure de la relation dose-réponse permet à la fois de contribuer à un jugement de causalité et si celui-ci est jugé fondé, à définir des impacts sanitaires donc des priorités d’action à la condition que la distribution des expositions soit connue dans la population cible. Dans tous les cas, il s’agit d’une approche par agent cancérogène et il est en pratique impossible de prendre en compte des expositions multiples. Il faut également insister sur le fait que les incertitudes qualitatives et quantitatives sont telles que l’estimation de la relation dose-réponse, bien que fondée autant que possible sur des faits scientifiques établis, reste une affaire de jugement.

BIBLIOGRAPHIE

BERTIN M. Les effets biologiques des rayonnements ionisants. Electricité de France/SODEL, Paris, 1991

BRENNER DJ, DOLL R, GOODHEAD DT, HALL EJ, LAND CE, et coll. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation : assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, **100** : 13761-13766

HILL AB. The Environment and Disease : Association or Causation ? *Proc R Soc Med* 1965, **58** : 295-300

HOLDER J, MENZEL H. Analysis of 2,3,7,8-TCDD Tumor Promotion Activity and Its Relationship to Cancer. *Chemosphere* 1989, **19** : 861-868

HUBERT P. Pour un meilleur usage du risque attribuable en santé environnementale. *Environnement, Risques & Santé* 2003, **2** : 266-278

KOCIBA RJ, KEYES DG, BEYER JE, CARREON RM, WADE CE, et coll. Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978, **46** : 279-303

LONGSTRETH JD, HUSHON JM. Risk assessment for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD), *In* : Human and environmental risks of chlorinated dioxins and related compounds. TUCKER RE, YOUNG AL, GRAY AP, eds. Plenum Press, New York, 1983 : 639-666

8

Risque attribuable

Une fois la cancérogénicité d'un agent environnemental établie, la question principale consiste à connaître l'impact réel de cet agent sur la survenue de cas de cancer au niveau de la population. En santé publique, la connaissance de cet impact permet de juger de l'intérêt de mesures de prévention primaire visant à réduire ou éliminer l'exposition au cancérogène environnemental dans la population. Cet impact représente donc un élément fondamental permettant de guider les décideurs de santé publique dans l'établissement de priorités dans les politiques de prévention primaire. Il permet également de répondre aux interrogations des scientifiques et du public concernant le poids réel d'un cancérogène supposé ou établi dans la survenue de cas de cancer ou sa responsabilité éventuelle dans l'augmentation de l'incidence de certains types de cancer dans la population. Différentes mesures d'impact ont été définies pour évaluer la contribution d'un ou plusieurs facteurs d'exposition de toute nature (environnementaux, comportementaux, alimentaires, médicamenteux...) au développement de nouveaux cas d'une maladie dans la population. Ces mesures dépendent non seulement de la force de l'association entre le facteur d'exposition considéré et la maladie étudiée mais également de la prévalence de ce facteur dans la population toute entière ou dans différents sous-groupes de cette population. En dehors de circonstances très particulières décrites ci-dessous, ces mesures quantifient un impact potentiel au niveau de la population qui peut différer de l'impact réel. La mesure d'impact la plus communément utilisée est le risque attribuable (*attributable risk*). Cette mesure et le terme correspondant de risque attribuable (RA) ont été initialement proposés par Levin en 1953 (Levin, 1953) afin de quantifier l'impact du tabagisme sur la survenue du cancer bronchique au niveau d'une population tout entière. Elle a été progressivement appliquée à tous les types d'exposition et de pathologies.

Définition et généralités

Le risque attribuable est défini par le rapport suivant :

$$RA = \{Pr(D) - Pr(D|\bar{E})\} / Pr(D) \quad (1)$$

Le numérateur est égal à la différence entre deux probabilités, la probabilité globale de la maladie, $Pr(D)$, dans la population (généralement composée à

la fois de sujets exposés, E , et de sujets non exposés, \bar{E}) et la probabilité hypothétique de la maladie dans la même population en supposant l'exposition totalement éliminée, soit $\Pr(D|\bar{E})$. Il quantifie donc la probabilité additionnelle de la maladie dans la population qui est associée à la présence du facteur d'exposition. Le risque attribuable RA mesure la proportion correspondante rapportée à la probabilité globale de la maladie dans la population. Ces différentes probabilités correspondent à des risques de la maladie (probabilités de développer la maladie au cours d'un intervalle de temps donné) mais, dans certains contextes ou applications particulières, les taux d'incidence de la maladie peuvent être utilisés à la place des risques pour définir le risque attribuable.

Autres formulations en fonction de la prévalence de l'exposition et de la force de l'association

À la différence des mesures d'association telles que le risque relatif (rapport des risques de la maladie chez les sujets exposés et non exposés), le risque attribuable dépend à la fois de la force de l'association entre le facteur d'exposition et la maladie et de la prévalence de ce facteur dans la population, p_E . Cette double dépendance apparaît si l'on réécrit la formule (1) comme suit. On peut exprimer $\Pr(D)$ comme :

$$\Pr(D|E)p_E + \Pr(D|\bar{E})p_{\bar{E}} \quad \text{avec} \quad p_{\bar{E}} = 1 - p_E$$

à la fois au numérateur et au dénominateur. En remarquant que :

$$\Pr(D|E) = RR \times \Pr(D|\bar{E}),$$

où RR représente le risque relatif (ou le rapport des taux d'incidence de la maladie chez les sujets exposés et non exposés), le terme $\Pr(D|\bar{E})$ s'annule et le risque attribuable RA s'écrit de la façon suivante (Cole et MacMahon, 1971 ; Miettinen, 1974) :

$$RA = \{p_E (RR-1)\} / \{1 + p_E (RR-1)\} \quad (2)$$

c'est-à-dire comme une fonction à la fois de la prévalence de l'exposition dans la population, p_E , et du risque relatif (ou rapport des taux d'incidence), RR .

Une formulation alternative souligne encore cette double dépendance. En exprimant $\Pr(D)$ et $\Pr(D|E)$ comme ci-dessus, le numérateur de la formule (1) peut être réécrit comme :

$$p_E \Pr(D|E) - p_E \Pr(D|E) / RR$$

L'utilisation du théorème de Bayes permet d'exprimer $\Pr(D|E)$ comme $\Pr(E|D) \Pr(D) / p_E$, ce qui conduit à l'expression suivante pour le numérateur de la formule (1) :

$$\Pr(D) p_{E|D} (1 - 1 / RR)$$

On obtient finalement (Miettinen, 1974) :

$$RA = p_{E|D} (RR-1) / RR \quad (3)$$

c'est-à-dire une fonction à la fois de la prévalence de l'exposition chez les sujets atteints de la maladie considérée (cas), $p_{E|D}$, et du risque relatif (ou rapport des taux d'incidence), RR.

Ainsi, à une valeur élevée du risque relatif peut correspondre une valeur élevée ou faible du risque attribuable selon la prévalence de l'exposition, ce qui conduit à des conséquences très différentes en terme de santé publique. Une conséquence en est que le risque attribuable n'est en général pas transposable d'une population à une autre car la prévalence d'une exposition peut varier fortement entre des populations différentes dans le temps et dans l'espace. Cette situation diffère de celle observée pour les mesures d'association qui sont en général beaucoup plus transposables d'une population à une autre car la force d'une association est le plus souvent peu variable entre les populations sauf en cas de fortes interactions du facteur d'exposition avec des facteurs environnementaux ou génétiques propres aux différentes populations.

Valeurs possibles

Quand le facteur d'exposition considéré est un facteur de risque ($RR > 1$), il découle de la définition ci-dessus que le risque attribuable est compris entre 0 et 1. De ce fait, on l'exprime fréquemment sous forme de pourcentage. La valeur du risque attribuable augmente à la fois avec la force de l'association entre l'exposition considérée et la maladie étudiée, mesurée par la quantité RR, et la prévalence de l'exposition dans la population. À une prévalence de l'exposition de 1 (ou 100 %) correspond une valeur du risque attribuable donnée par la quantité $(RR-1)/RR$. Par ailleurs, la valeur du risque attribuable tend vers 1 quand le risque relatif (ou rapport des taux d'incidence) tend vers une valeur infiniment élevée à condition que l'exposition soit présente dans la population (c'est-à-dire pour une prévalence non nulle de l'exposition).

Le risque attribuable prend une valeur nulle en l'absence d'association entre l'exposition et la maladie ($RR = 1$) ou en l'absence d'exposition dans la population. Des valeurs négatives du risque attribuable sont possibles pour une exposition protectrice ($RR < 1$). Dans ce cas, le risque attribuable prend des valeurs allant de 0 à $-\infty$, ce qui constitue une échelle sur laquelle son interprétation est délicate. Une solution possible est alors d'inverser le codage de l'exposition en échangeant les catégories exposée et non exposée afin de se ramener à la situation où le risque attribuable est positif. Une solution alternative est de considérer une autre mesure d'impact, la fraction préventive ou fraction prévenue (voir ci-dessous).

Terminologie et synonymes

Une certaine confusion dans la terminologie s'est installée du fait de l'utilisation rapportée dans la littérature de pas moins de 16 termes différents pour désigner le risque attribuable (Gefeller, 1990, 1995). Cependant, une recherche bibliographique récente (Uter et Pfahlberg, 1999) a rapporté une relative cohérence dans la terminologie utilisée, les termes de risque attribuable (*attributable risk*) et risque attribuable dans la population (*population attributable risk*) (MacMahon et Pugh, 1970) étant de loin les plus utilisés, suivis par le terme de fraction étiologique (*etiologic fraction*) (Miettinen, 1974). Les termes « pourcentage de risque attribuable » (*attributable risk percentage*) (Cole et MacMahon, 1971), « fraction d'étiologie » (*fraction of etiology*) (Miettinen, 1974), et « fraction attribuable » (*attributable fraction*) (Ouellet et coll., 1979 ; Last, 1983 ; Greenland et Robins, 1988 ; Rothman et Greenland, 1998) sont moins courants. D'autres termes sont très rarement utilisés.

Il faut souligner une source additionnelle de confusion dans la terminologie qui provient de l'utilisation, heureusement rare, par quelques auteurs (MacMahon et Pugh 1970 ; Markush, 1977 ; Schlesselman, 1982) du terme de risque attribuable (*attributable risk*) pour désigner non pas une mesure d'impact mais une mesure d'association particulière, l'excès d'incidence, c'est-à-dire la différence entre les taux d'incidence des sujets exposés et non exposés. Cependant, le contexte permet en général de lever toute ambiguïté.

Utilisation et interprétation

Le risque attribuable est utilisé afin de quantifier l'impact de politiques de prévention primaire de la maladie étudiée ou afin de quantifier la part de l'étiologie de la maladie qui est considérée comme explicable. Il en découle deux types d'interprétation.

Prévention primaire de la maladie

Alors que les mesures d'association telles que le risque relatif ou l'odds ratio (rapport entre le risque de la maladie divisé par son complémentaire à 1 chez les sujets exposés et la quantité correspondante chez les sujets non exposés) sont utilisées pour évaluer l'association entre exposition et maladie dans une perspective de recherche étiologique, le risque attribuable a une interprétation en santé publique comme la mesure de la fraction de la maladie attribuable à une (ou plusieurs) exposition(s). En conséquence, le risque attribuable est utilisé pour évaluer l'impact potentiel des programmes de prévention primaire ayant pour but d'éliminer l'exposition au sein d'une population. Il est souvent directement assimilé à la fraction de la maladie qui pourrait être supprimée si l'exposition de la population pouvait totalement disparaître.

Cependant, cette interprétation peut être trompeuse car pour être tout à fait correcte, les trois conditions suivantes doivent être remplies (Walter, 1976). Tout d'abord, l'estimation du risque attribuable doit être non biaisée (voir ci-dessous). En second lieu, l'exposition doit être causale plus que simplement associée à la maladie. Enfin, l'élimination de l'exposition ne doit pas avoir d'effet sur la distribution des autres facteurs de risque dans la population. En fait, comme il est difficile de modifier le niveau d'exposition à un facteur d'exposition indépendamment des autres, le changement qui résulte de l'élimination d'un facteur d'exposition sur la présence de la maladie dans la population peut être différent de celui mesuré par l'estimation du risque attribuable. Pour ces raisons, différents auteurs préfèrent utiliser des définitions plus étroites du risque attribuable telles que la part de la maladie qui peut être liée ou associée plutôt qu'attribuable à l'exposition.

Un problème de nature fondamentale ayant trait à la nature de la causalité a été discuté par Greenland et Robins (1988), Robins et Greenland (1989) ainsi que Rothman et Greenland (1998). Ces auteurs prennent en considération la proportion de cas de la maladie pour lesquels l'exposition a joué un rôle étiologique c'est-à-dire les cas pour lesquels l'exposition représente un facteur causal de survenue de la maladie par opposition aux cas pour lesquels l'exposition est seulement présente. Ils nomment cette proportion la fraction étiologique. En considérant les modèles de causalité selon lesquels plusieurs facteurs causals contributifs (et non un seul) doivent être présents simultanément (ou successivement) pour que la maladie puisse survenir, ils montrent que la fraction étiologique ainsi définie diffère du risque attribuable et qu'elle constitue une mesure d'impact plus pertinente. Malheureusement, il est en pratique impossible de distinguer parmi les cas exposés ceux pour lesquels l'exposition a joué un rôle étiologique de ceux pour lesquels elle n'en a pas joué. En conséquence, la fraction étiologique n'est pas estimable en pratique à moins d'hypothèses fortes et en général invérifiables sur les mécanismes d'action du facteur d'exposition ainsi que ses interactions avec d'autres facteurs (Cox, 1984, 1985 ; Seiler, 1986 ; Robins et Greenland, 1989). Dans ce contexte, le risque attribuable reste la mesure la plus utile pour évaluer l'impact potentiel de l'exposition au niveau d'une population et peut servir de guide en pratique pour évaluer et comparer différentes stratégies de prévention primaire.

Part explicable de l'étiologie de la maladie

Plusieurs auteurs ont considéré une interprétation du risque attribuable en terme de recherche étiologique. Selon cette interprétation, si une estimation du risque attribuable, RA, est disponible pour plusieurs facteurs d'exposition conjointement, elle quantifie la part de l'étiologie de la maladie qui peut être considérée comme expliquée, c'est-à-dire attribuable (ou au moins liée) à ces facteurs. En conséquence, son complémentaire par rapport à 1 (ou 100 %), 1-RA, doit représenter une mesure de la proportion de cas de la maladie non

expliqués par ces facteurs d'exposition et donc attribuable à d'autres facteurs de risque (possiblement inconnus). Par exemple, une estimation de 41 % du risque attribuable de cancer du sein a été rapportée pour un âge tardif à la première naissance, la nulliparité, des antécédents familiaux de cancer du sein et un statut socio-économique élevé. Ceci suggère que 59 % des cas de cancer du sein peuvent être attribués à d'autres facteurs de risque (Madigan et coll., 1995).

Un raisonnement similaire sous-tend plusieurs publications célèbres qui présentent le pourcentage de décès par cancer ou de cas incidents de cancer attribuables à des facteurs de risque bien établis et accessibles à la prévention primaire tels que le tabagisme, l'alimentation et l'exposition professionnelle aux cancérogènes. Ces publications donnent l'impression que seule une petite partie des décès par cancer ou des cas de cancer reste expliquée par d'autres facteurs que les principaux facteurs de risque accessibles à la prévention et que le cancer est bien de ce fait une maladie qui peut être prévenue pour l'essentiel (Doll et Peto, 1981 ; Henderson et coll., 1991 ; Ames et coll., 1995 ; Colditz et coll., 1996, 1997). Une telle interprétation doit être considérée avec prudence car les contributions individuelles des différents facteurs de risque ne sont pas additives et leur somme peut dépasser les 100 % (voir plus bas) du fait de la possibilité d'expositions multiples (tabagisme et exposition professionnelle à l'amiante par exemple). De plus, cette interprétation peut être discutée sur la base des modèles de causalité qui considèrent plusieurs facteurs contributifs (voir ci-dessus). Enfin, on peut remarquer que si l'on prend en compte un nouveau facteur de risque en plus de ceux déjà considérés, la catégorie de référence change puisqu'elle est alors définie par l'absence d'exposition au nouveau facteur et aux facteurs antérieurement considérés (Begg, 2001). En raison de ce changement dans la catégorie de référence, le risque attribuable pour le nouveau facteur de risque peut dépasser la quantité 1-RA pour les facteurs de risque antérieurement considérés. Ainsi, si seulement 41 % des cancers du sein peuvent être attribués à quatre facteurs de risque établis dans l'exemple précédent, il est tout à fait concevable que d'autres facteurs de risque de cancer du sein puissent rendre compte d'un risque attribuable de plus de 59 % dans cet exemple.

Propriétés

Deux propriétés du risque attribuable sont importantes à décrire, la dépendance du niveau de référence et la distributivité.

Dépendance du niveau de référence

74 Les valeurs du risque attribuable dépendent fortement de la définition du niveau de référence pour l'exposition. Ce niveau correspond soit à l'absence

totale d'exposition soit à un niveau de base pertinent en cas de continuum de l'exposition. Une définition plus restrictive du niveau de référence entraîne une proportion plus élevée d'individus considérés comme exposés. Ainsi, plus le niveau de référence est rendu étroit en n'y incluant pas les sujets les plus exposés (et donc en principe les plus à risque), plus les valeurs du risque attribuable augmentent. Cette propriété a un impact majeur sur les estimations du risque attribuable ainsi que cela a été illustré par Benichou (1991) et Wacholder et coll. (1994). Par exemple, Benichou (1991) obtient une estimation du risque de cancer de l'œsophage attribuable à une consommation d'alcool supérieure ou égale à 80 g/jour (niveau de référence de 0 à 79 g/jour) de 38 % dans le département de l'Îlle-et-Vilaine. Cette estimation passe à 70 % pour une consommation supérieure ou égale à 40 g/jour (en utilisant un niveau de référence de 0 à 39 g/jour). Cette propriété joue un rôle lorsque l'on étudie une exposition continue avec un gradient continu de risque et quand il n'y a pas de choix de seuil qui s'impose clairement. Ainsi, les estimations du risque attribuable sont interprétables et n'ont de sens que lorsqu'elles sont rapportées en référence à un niveau de base clairement défini.

Les estimations ci-dessus du risque attribuable de cancer de l'œsophage en Îlle-et-Vilaine ont été obtenues à partir des données d'une étude cas-témoin conduite dans ce département dans les années 1970. Cette étude a inclus 200 cas de cancer de l'œsophage et 775 témoins sélectionnés aléatoirement sur les listes électorales du département (Tuyns et coll., 1977). L'évaluation de l'association entre la consommation d'alcool, le tabagisme et le cancer de l'œsophage a été illustrée en détail dans l'ouvrage de référence de Breslow et Day (1980) où sont présentées plusieurs approches d'estimation de l'odds ratio avec et sans ajustement sur l'âge. Dans l'illustration actuelle ainsi que dans un travail précédent (Benichou, 1991), quatre niveaux de consommation d'alcool (0-39, 40-79, 80-119 et ≥ 120 g/jour) sont considérés de même que trois niveaux de tabagisme (0-9, 10-29, ≥ 30 g/jour) et trois groupes d'âge (25-44, 45-54, ≥ 55 ans). Il y avait 29, 75, 51 et 45 cas avec respectivement des consommations d'alcool de 0-39, 40-79, 80-119 et ≥ 120 g/jour. Les nombres de témoins correspondants étaient respectivement de 386, 280, 87 et 22.

Le premier niveau de référence considéré de 0-79 g/jour inclut 104 cas et 666 témoins, laissant 96 cas et 109 témoins dans la catégorie exposée (≥ 80 g/jour) (tableau 8.I). L'odds ratio brut (non ajusté) est égal à 5,6 ($96 \times 666 / 104 \times 109$). D'après les méthodes décrites ci-dessous, le risque attribuable brut est estimé à 39,5 % pour la consommation d'alcool et environ à 38 % après ajustement sur l'âge et le tabagisme. Le second niveau de référence considéré de 0-39 g/jour est plus restrictif et inclut seulement 29 cas et 286 témoins, laissant 171 cas et 489 témoins dans la catégorie exposée (≥ 40 g/jour) (tableau 8.I). L'odds ratio brut correspondant est estimé à 5,9 ($171 \times 386 / (29 \times 389)$). D'après les méthodes décrites ci-dessous, le

Tableau 8.1 : Étude cas-témoins sur le cancer de l'œsophage ; nombres de cas et de témoins dans la catégorie de référence et dans la catégorie exposée à une consommation journalière d'alcool selon deux définitions de la catégorie de référence (d'après Tuyns et coll., 1977)

	Définition plus restrictive de la catégorie de référence (0-39 g/jour)			Définition moins restrictive de la catégorie de référence (0-79 g/jour)		
	Référence (0-39 g/jour)	Exposés (≥ 40 g/jour)	Total	Référence (0-79 g/jour)	Exposés (≥ 80 g/jour)	Total
Cas	29	171	200	104	96	200
Témoins	386	389	775	666	109	775
Total	415	560	975	770	205	975

risque attribuable brut est de 70,9 % et le risque attribuable ajusté est compris entre 70 et 72 %. Cette augmentation marquée résulte principalement de la proportion plus élevée de sujets exposés avec cette définition plus restrictive de la catégorie de référence (50 % au lieu de 14 % de témoins exposés).

Distributivité

La seconde propriété importante du risque attribuable est la distributivité. Si plusieurs catégories exposées sont considérées au lieu d'une seule, alors la somme des risques attribuables de chaque catégorie exposée est égale au risque attribuable global calculé en combinant ces catégories exposées en une seule quelle que soit la division retenue des catégories exposées, ceci à condition que la catégorie de référence reste la même (Walter, 1976 ; Benichou, 1991 ; Wacholder et coll., 1994). Cette propriété s'applique strictement aux estimations du risque attribuable brutes et aux estimations ajustées calculées sur la base d'un modèle saturé incluant tous les effets principaux et interactions possibles (Benichou, 1991). Elle s'applique de manière approximative aux estimations ajustées qui ne sont pas fondées sur un modèle saturé (Wacholder et coll., 1994). Ainsi, si l'estimation globale est l'objet d'intérêt, il n'y a pas besoin de scinder la catégorie exposée en plusieurs catégories mutuellement exclusives même en présence d'un gradient de risque en fonction du niveau d'exposition. Cependant, si l'impact d'une élimination partielle d'une exposition est la question étudiée, il sera nécessaire d'utiliser le détail des données pour chaque catégorie exposée (Greenland, 2001).

Dans l'exemple ci-dessus, pour la définition de la catégorie de référence de consommation journalière d'alcool la plus restrictive (0-39 g/jour), le risque attribuable brut est estimé à 70,9 %. Les contributions séparées des catégories de 40-79, 80-119 et ≥120 g/jour sont respectivement estimées à 27,0 %, 22,2 % et 21,7 % et leur somme prend la même valeur de 70,9 % qu'en considérant une seule catégorie globale d'exposition. De la même manière,

avec la définition de la catégorie de référence de consommation journalière d'alcool la moins restrictive (0-79 g/jour), le risque attribuable brut est estimé à 39,5 %, les contributions séparées des catégories de 80-119 et ≥ 120 g/jour sont respectivement estimées à 18,7 % et 20,8 % et leur somme prend la même valeur de 39,5 % qu'en considérant une seule catégorie globale d'exposition.

Cas de plusieurs facteurs d'exposition

Le risque attribuable est fréquemment estimé dans un contexte multifactoriel où l'on cherche à évaluer l'impact conjoint et les impacts respectifs de plusieurs facteurs d'exposition associés à la survenue de la maladie. Le problème de la non-additivité des contributions respectives de ces facteurs au risque attribuable se pose alors.

Non-additivité

Si l'on considère des facteurs d'exposition multiples, il est possible d'estimer des risques attribuables distincts pour chaque facteur d'exposition ainsi que le risque attribuable pour l'ensemble de ces facteurs d'exposition conjointement. Walter (1983) a démontré que la somme des risques attribuables à chaque facteur n'est pas égale au risque attribuable conjoint, à l'exception de deux conditions très particulières. Ces deux conditions sont l'absence d'exposition conjointe aux différents facteurs d'exposition dans la population (par exemple pas d'exposition conjointe au tabac et à l'alcool) et l'effet additif des facteurs d'exposition sur le risque de développer la maladie. Pour deux facteurs d'exposition, cette dernière condition signifie que le risque relatif pour l'exposition aux deux facteurs, RR_{12} , est relié aux risques relatifs pour les expositions aux facteurs 1 et 2 séparément, soit RR_1 et RR_2 respectivement, par la relation $(RR_{12} - 1) = (RR_1 - 1) + (RR_2 - 1)$. Si aucune de ces deux conditions n'est vérifiée, la somme des risques attribuables à chaque facteur diffère du risque attribuable conjoint et cette différence peut être très marquée.

Le tableau 8.II, emprunté à Begg (2001), illustre ce problème. Ce tableau considère deux facteurs d'exposition E_1 et E_2 dont la prévalence dans la population de chaque catégorie conjointe d'exposition est de 0,25. Chacun de ces facteurs d'exposition multiplie le risque de développer la maladie par 9 avec un effet conjoint multiplicatif si bien que le risque est multiplié par 81 en cas d'exposition conjointe à ces deux facteurs. En utilisant la formule (1) ou la formule (2) indifféremment, on obtient un risque attribuable de 80 % à la fois pour le facteur E_1 et pour le facteur E_2 séparément. En effet, avec la formule (2) par exemple, le risque attribuable pour le facteur E_1 vaut :

$$RA_1 = 0,50 \times (9-1) / \{1 + 0,50 \times (9-1)\} = 0,80$$

soit $RA_1 = 80 \%$ et il en va de même pour le facteur E_2 , le problème étant totalement symétrique ici. On constate que la somme des risques attribuables séparés pour les facteurs E_1 et E_2 , soit $RA_1 + RA_2$, ne peut être égale au risque attribuable conjoint pour les facteurs E_1 et E_2 puisque cette somme dépasse 100% ! Le risque attribuable conjoint pour les facteurs E_1 et E_2 peut être obtenu en utilisant la formule (1). Il vaut :

$$RA_{12} = \{\Pr(D) - \Pr(D|\bar{E})\} / \Pr(D)$$

ce qui est équivalent à :

$$RA_{12} = 1 - \Pr(D|\bar{E}) / \Pr(D)$$

Dans cette expression, $\Pr(D|\bar{E})$ est le risque de développer la maladie chez les sujets qui ne sont exposés ni à E_1 ni à E_2 , soit $0,01$. La probabilité $\Pr(D)$ représente le risque de développer la maladie dans la population, soit, en tenant compte des prévalences conjointes des facteurs d’exposition E_1 et E_2 , la probabilité donnée par :

$$\Pr(D) = 0,25 \times (0,81 + 0,09 + 0,09 + 0,01) = 0,25$$

Ainsi, le risque attribuable conjoint pour les facteurs E_1 et E_2 vaut :

$$RA_{12} = 1 - 0,01 / 0,25 = 0,96$$

soit $RA_{12} = 96 \%$, ce qui est évidemment inférieur à la somme $RA_1 + RA_2$. Le problème de non-additivité provient du fait qu’en formant la somme $RA_1 + RA_2$, on ne considère pas les mêmes niveaux de référence que lorsque l’on considère le risque attribuable conjoint RA_{12} . Pour ce dernier, le niveau de référence est constitué par la catégorie correspondant à l’absence d’exposition à E_1 et à E_2 . Pour le risque attribuable au facteur E_1 , soit RA_1 , le niveau de référence correspond à l’absence d’exposition à E_1 seul et inclut donc des sujets exposés aussi bien que non exposés à E_2 (en proportions égales dans cet exemple). De même, pour le risque attribuable au facteur E_2 , soit RA_2 , le niveau de référence correspond à l’absence d’exposition à E_2 seul et inclut donc des sujets exposés aussi bien que non exposés à E_1 (en proportions égales dans cet exemple). Ce problème conduit à comptabiliser la contribution de la catégorie des sujets exposés conjointement à E_1 et à E_2

Tableau 8.II : Illustration du phénomène de non-additivité des risques attribuables pour deux facteurs d’exposition E_1 et E_2 et des risques multiplicatifs

Exposition au facteur E_1	Exposition au facteur E_2	Prévalence	Risque relatif	Risque	Risque en l’absence du facteur E_1	Risque en l’absence du facteur E_2
oui	oui	0,25	81	0,81	9	9
oui	non	0,25	9	0,09	1	9
non	non	0,25	9	0,09	9	1
non	non	0,25	1	0,01	1	1

plus d'une fois dans la somme $RA_1 + RA_2$ et explique l'inadéquation du calcul $RA_1 + RA_2$ sauf dans les cas particuliers décrits par Walter (1983).

Solutions proposées - Risque attribuable séquentiel

Parce que la propriété de non-additivité est quelque peu contraire à l'intuition et peut générer des interprétations erronées, trois approches alternatives ont été suggérées. La première approche est fondée sur les méthodes de décomposition de variance (Begg et coll., 1998) plutôt que sur l'estimation du risque attribuable et ne s'applique donc pas directement ici. La seconde approche est basée sur l'estimation de la probabilité de causalité (*probability of causation*) de chaque exposition ce qui est pertinent dans les procédures judiciaires ou de compensation où il s'agit de déterminer la probabilité que la maladie d'un individu donné ayant été exposé à plusieurs facteurs de risque soit due à l'un de ces facteurs en particulier, par exemple la probabilité que le cancer bronchique d'un individu fumeur et exposé professionnellement à l'amiante soit due à son exposition professionnelle à l'amiante (Cox 1984, 1985 ; Lagakos et Mosteller, 1986 ; Seiler, 1986 ; Seiler et Scott, 1987 ; Benichou, 1993 ; McElduff et coll., 2002 ; Llorca et Delgado-Rodriguez, 2004). Cette approche est individuelle et non populationnelle et n'est donc pas directement utilisable ici.

La troisième approche est fondée sur une extension du concept de risque attribuable (Eide et Gefeller 1995 ; Land et coll., 2001) et est donc plus directement pertinente dans le contexte considéré ici. Elle s'appuie sur des techniques de partition (Land et Gefeller, 1997 ; Gefeller et coll., 1998) et conserve le cadre conceptuel de l'estimation du risque attribuable en introduisant la notion de risque attribuable séquentiel qui généralise celle de risque attribuable. Le principe est de définir un ordre parmi les expositions considérées. Ensuite, la contribution de chaque exposition est évaluée de manière séquentielle selon ce classement. La contribution de l'exposition classée 1 est calculée comme le risque attribuable standard pour cette exposition séparément. La contribution de la seconde exposition est obtenue comme la différence entre le risque attribuable conjoint estimé pour les deux premières expositions et le risque attribuable estimé pour la première exposition seule. La contribution de la troisième exposition est alors la différence entre le risque attribuable conjoint estimé pour les trois premières expositions et le risque attribuable conjoint pour les deux premières expositions... Un vecteur multidimensionnel représentant les contributions de chaque exposition est ainsi obtenu.

L'estimation de ces contributions est utile dans le cadre d'un programme de prévention potentiel qui considérerait l'élimination successive plutôt que simultanée des expositions auxquelles est soumise la population. Ainsi, chaque étape renseigne sur la contribution additionnelle de l'élimination d'une exposition alors que les expositions précédemment considérées ont été éliminées. Après un certain nombre d'étapes, les contributions additionnelles

peuvent devenir très faibles, indiquant qu'il n'y plus de raisons de considérer d'étapes supplémentaires. Par construction, la somme des contributions de chaque facteur est égale au risque attribuable conjoint pour l'ensemble des expositions considérées, ce qui élimine le problème de la non-additivité. La contribution de chaque facteur d'exposition dépend de l'ordre considéré des expositions. Les ordres les plus utiles à considérer dépendent des possibilités pratiques de mise en œuvre des programmes de prévention potentiels dans une population donnée. Des contributions moyennes, appelées risques attribuables partiels peuvent être obtenues pour chaque facteur d'exposition en calculant la moyenne des contributions pour l'ensemble de tous les ordres possibles (Eide et Gefeller, 1995). Des méthodes pour visualiser les risques attribuables séquentiels et partiels ont été élaborées par Eide et Heuch (2001). Une illustration en est présentée sur la figure 8.1. Land et coll. (2001) présentent une revue détaillée des propriétés et de l'interprétation des risques attribuables séquentiels et partiels.

Pour reprendre l'exemple du cancer de l'œsophage, le tabagisme est également un facteur de risque connu et important du cancer de l'œsophage en plus de l'alcool. Il est donc important d'estimer l'impact du tabagisme et l'impact conjoint du tabagisme et de la consommation d'alcool sur la survenue du cancer de l'œsophage par rapport à l'impact de la consommation d'alcool seule. En utilisant la première catégorie (0-9 g/jour) comme catégorie de référence du niveau de tabagisme, il y a 78 cas dans le niveau référence de tabagisme, 122 cas dans la catégorie exposée (c'est-à-dire, ≥ 10 g/jour), 447 témoins dans la catégorie de référence et 328 témoins dans la catégorie exposée. À partir de ces données, l'odds ratio brut pour un tabagisme d'au moins 10 g/jour est estimé à 2,1 et le risque attribuable brut à 32,4 %. Comme il y a 9 cas et 252 témoins dans la catégorie exposée conjointement à l'alcool et au tabagisme (0-39 g/jour d'alcool et 0-9 g/jour de tabac), l'odds ratio conjoint brut est estimé à 10,2 et le risque attribuable brut conjoint pour une consommation d'alcool d'au moins 40 g/jour ou un tabagisme d'au moins 10 g/jour est estimé à 86,2 %.

De plus, le risque attribuable brut pour une consommation d'alcool d'au moins 40 g/jour est estimé à 70,9 % (voir plus haut). Si l'on considère d'abord l'élimination de la consommation d'alcool supérieure à 39 g/jour, suivie de l'élimination du tabagisme supérieur à 9 g/jour, le risque attribuable séquentiel est estimé à 70,9 % pour une consommation quotidienne élevée d'alcool et de $86,2 - 70,9 = 15,3$ % pour un tabagisme important, une fois la consommation quotidienne d'alcool éliminée. L'impact additionnel de l'élimination du tabagisme important apparaît donc assez limité (figure 8.1a). Si l'on considère le second ordre possible, c'est-à-dire l'élimination du tabagisme important en premier, le risque attribuable séquentiel est estimé à 32,4 % pour le tabagisme important et à $86,2 - 32,4 = 53,8$ % pour la consommation élevée d'alcool une fois le tabagisme important préalablement

éliminé. L'impact additionnel de l'élimination de la consommation quotidienne élevée d'alcool reste majeur (figure 8.1b). Un résumé de ces résultats est donné par les risques attribuables partiels pour la consommation élevée d'alcool et le tabagisme important qui sont respectivement de 62,4 % et 23,9 %, traduisant ainsi l'impact plus important de la consommation d'alcool dans la survenue du cancer de l'œsophage.

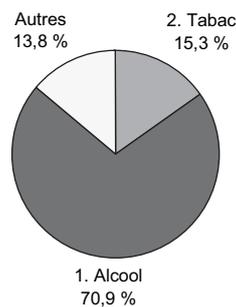


Figure 8.1a

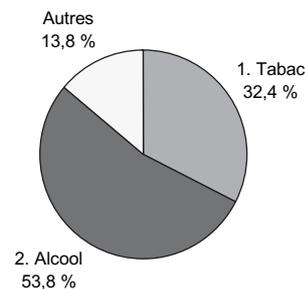


Figure 8.1b

Figure 8.1 : Risque attribuable séquentiel pour une consommation élevée d'alcool (> 80 g/jour) et un tabagisme élevé (> 10 g/jour) pour deux ordres différents d'élimination (figure 8.1a : alcool puis tabac ; figure 8.1b : tabac puis alcool). Données cas-témoins sur le cancer de l'œsophage (Tuyns, et coll., 1977)

Estimation

Le risque attribuable peut être estimé à partir des principaux types d'études épidémiologiques.

Principes de base de l'estimation

Le risque attribuable peut être estimé à partir des études de cohorte puisque tous les termes des formules (1), (2) et (3) peuvent être obtenus directement à partir de ces études. Dans les études cas-témoins, les risques ou les taux d'incidence propres à chaque niveau d'exposition ne sont pas accessibles à moins que les données soient complétées par des données de suivi ou des données d'incidence dans la population. Il faut donc s'appuyer sur des estimations d'odds ratios, utiliser la formule (2) et estimer la prévalence de l'exposition dans la population, p_E , à partir de la proportion de sujets exposés chez les témoins, en faisant l'hypothèse d'une maladie rare (hypothèse également impliquée dans l'estimation des odds ratios plutôt que des risques relatifs). Pour l'estimation des risques attribuables bruts, l'odds ratio est calculé par la formule ad/bc et p_E par $c/(c + d)$, où a , b , c et d sont respectivement les nombres de cas exposés, de cas non exposés, de témoins exposés et de

témoins non exposés. Une autre alternative est d'utiliser la formule (3), dans laquelle la prévalence de l'exposition chez les sujets atteints de la maladie, $p_{E|D}$, peut être estimée directement à partir des cas par $a/(a + b)$ et le risque relatif de nouveau par l'odds ratio (ad/bc). Quelle que soit l'équation utilisée, le résultat se traduit par la formule $(ad-bc)/\{d(a + b)\}$ pour l'estimation du risque attribuable brut.

Des estimateurs de la variance sont disponibles ce qui permet d'obtenir des intervalles de confiance pour le risque attribuable. Les mérites respectifs d'intervalles de confiance basés ou non sur des transformations mathématiques (logarithmique ou logistique) ont été discutés dans la littérature (Walter, 1975, Leung et Kupper, 1981, Whittemore, 1982). Des revues détaillées des principes de base d'estimation du risque attribuable pour différents types d'études épidémiologiques ont été présentées (Walter, 1976, Benichou, 2000a, 2001).

Pour reprendre l'exemple du cancer de l'œsophage, pour la définition la plus restrictive de la catégorie de référence de consommation quotidienne d'alcool (0-79 g/jour), le risque attribuable brut est calculé de la manière suivante :

$$(171 \times 386 - 29 \times 389) / (386 \times 200) = 0,709$$

ou 70,9 %. L'écart-type est estimé à 0,051 ou 5,1 %. Les intervalles de confiance à 95 % correspondants pour le risque attribuable sont respectivement de [60,9-80,9 %] (absence de transformation), [58,9-79,4 %] (transformation logarithmique), et [60,0-79,8 %] (transformation logistique), trois résultats très similaires dans cet exemple.

Nécessité de l'estimation ajustée

Comme c'est le cas pour les mesures d'association, les estimations brutes (non ajustées) du risque attribuable peuvent être invalides (Miettinen, 1974 ; Walter, 1976, 1980, 1983). Les conditions précises, sous lesquelles l'estimation ajustée du risque attribuable qui tient compte de la distribution et des effets des autres facteurs, est différente de l'estimation brute qui n'en tient pas compte ont été déterminées par Walter (1980). Si E et X sont deux facteurs dichotomiques et si l'on souhaite calculer le risque attribuable à l'exposition E , alors le résultat suivant s'applique. Les estimations ajustée et non ajustée du risque attribuable coïncident (c'est-à-dire, le risque attribuable brut n'est pas biaisé) si et seulement si (a) E et X sont indépendants ou (b) l'exposition à X seule n'augmente pas le risque de survenue de la maladie. Lorsque l'on considère un (ou plusieurs) facteurs polytomiques X formant J niveaux ($J > 2$), les conditions (a) et (b) peuvent être étendues à une série de conditions analogues suffisantes.

L'importance des biais varie en fonction de l'ampleur de l'écart aux conditions (a) et (b). Bien qu'aucune étude numérique systématique du biais du

risque attribuable brut (non ajusté) n'ait été réalisée, Walter (1980) donne un exemple révélateur d'une étude cas-témoins qui évalue l'association entre l'alcool, le tabac et un cancer des voies orales. Dans cette étude, des biais positifs importants sont observés pour les estimations brutes des risques attribuables, avec une très grande différence entre les estimations brutes et ajustées, à la fois pour le tabagisme (51,3 % *versus* 30,6 %, une différence absolue de 20,7 % et une différence relative de 68 %) et la consommation d'alcool (52,2 % *versus* 37,0 %, une différence absolue de 15,2 % et relative de 48 %).

Il paraît donc indispensable d'ajuster pour les facteurs de confusion connus ou suspectés de l'être de manière similaire à ce qui est réalisé pour l'estimation des mesures d'association. Par ailleurs, il faut considérer avec prudence les estimations non ajustées du risque attribuable qui sont rapportées dans la littérature.

Estimation ajustée - Méthodes de stratification et de régression

Plusieurs approches d'estimation ajustée ont été proposées. L'approche la plus générale est basée sur l'utilisation de modèles de régression. Elle repose sur l'expression de la formule suivante du risque attribuable (Bruzzi et coll., 1985, Benichou, 1991) :

$$RA = 1 - \sum_{j=1}^J \sum_{i=0}^I \rho_{ij} RR_{ij}^{-1}$$

Chaque terme ρ_{ij} représente la proportion d'individus malades (cas) ayant un niveau i d'exposition ($i = 0$ pour le niveau de référence, $i = 1, \dots, I$ pour les niveaux exposés) et un niveau j des facteurs d'ajustement (facteurs de confusion). Ces termes peuvent être estimés à partir de données d'études de cohorte ou d'études cas-témoins en utilisant les proportions observées de sujets exposés chez les cas. Chaque terme RR_{ij}^{-1} représente l'inverse du risque relatif, du rapport des taux d'incidence ou de l'odds ratio selon le contexte, pour le niveau i d'exposition à un niveau j donné des facteurs d'ajustement. Ces termes peuvent être estimés à partir des modèles de régression pour des données d'études de cohorte ou cas-témoins. Selon le type d'étude, les modèles de régression de Poisson, logistique conditionnel ou inconditionnel, peuvent être utilisés. Grâce à ces modèles, les estimations du risque attribuable sont ajustées sur des facteurs de confusion et peuvent également incorporer des termes d'interaction entre ces facteurs de confusion et le (ou les) facteur(s) d'exposition considéré(s). Des estimateurs de variance spécifique sont disponibles et permettent d'estimer des intervalles de confiance pour les risques attribuables (Benichou et Gail, 1989, 1990).

Cette approche par régression inclut l'approche non ajustée comme cas particulier ainsi que les deux approches ajustées basées sur des méthodes de stratification et offre des options additionnelles (Benichou, 1991). L'approche non ajustée correspond aux modèles pour qui ignorent les facteurs

de confusion. L'approche stratifiée de Mantel-Haenszel (Greenland, 1984, 1987 ; Kuritz et Landis, 1987, 1988a, b) correspond aux modèles incluant l'exposition et les facteurs de confusion mais sans aucun terme d'interaction entre l'exposition et les facteurs de confusion. L'approche stratifiée par somme pondérée (Walter, 1976 ; Whittemore, 1982, 1983) correspond aux modèles saturés où tous les termes d'interactions possibles entre l'exposition et les facteurs de confusion sont inclus. Des modèles intermédiaires existent, par exemple des modèles prenant en compte l'interaction entre l'exposition et un seul facteur de confusion, ou des modèles dans lesquels les effets principaux de plusieurs facteurs de confusion ne sont pas modélisés par une approche saturée.

En revenant à l'exemple du cancer de l'œsophage, avec la définition la plus restrictive de la catégorie de référence pour la consommation quotidienne d'alcool, un modèle logistique inconditionnel avec deux paramètres, un paramètre général « d'intercept » et un paramètre pour la consommation élevée d'alcool, peut être utilisé en ignorant le tabagisme et l'âge. L'odds ratio estimé non ajusté est de 5,9 comme plus haut. La formule donnée ci-dessus pour 1-RA se réduit dans ce cas à une seule somme avec deux termes ($i = 0,1$) correspondant respectivement aux catégories non exposée et exposée. Le risque attribuable non ajusté est estimé à 70,9 % (écart-type de 5,1 %), identique au risque attribuable brut estimé plus haut. En ajoutant huit termes pour le tabagisme et l'âge dans le modèle logistique, l'adéquation du modèle est significativement améliorée ($p < 0,001$) et permet d'estimer un odds ratio ajusté de 6,3 puis un risque attribuable ajusté de 71,6 % (écart-type de 5,0 %), similaire à ce que donnerait la méthode de stratification de Mantel-Haenszel. En ajoutant deux termes pour l'interaction du tabagisme avec la consommation d'alcool, le risque attribuable estimé prend la valeur légèrement plus faible de 70,3 % (écart-type de 5,4 %). Enfin, en ajoutant six paramètres de plus qui permettent de tenir compte des interactions deux à deux de la consommation d'alcool avec le niveau conjoint d'âge et de tabagisme, on aboutit à un modèle complètement saturé dans lequel neuf odds ratios différents pour la consommation d'alcool sont estimés tout comme dans l'approche stratifiée de somme pondérée. Le risque attribuable est alors peu modifié avec une valeur estimée de 70,0 %, identique à celle qui serait obtenue avec l'approche stratifiée de somme pondérée (écart-type de 5,6 %).

Des revues détaillées concernant l'estimation ajustée du risque attribuable sont disponibles dans la littérature (Benichou, 1991, 2001 ; Gefeller, 1992 ; Coughlin et coll., 1994).

Autres mesures d'impact

84 D'autres mesures d'impact que le risque attribuable ont été proposées.

Fractions préventive et prévenue

Si l'on considère une exposition protectrice ou une intervention préventive, une alternative appropriée au risque attribuable est la fraction prévenue ou fraction préventive, FP, définie par le rapport (Miettinen, 1974) :

$$FP = \{Pr(D|\bar{E}) - Pr(D)\} / Pr(D|\bar{E}) \quad (4)$$

Dans cette formule $Pr(D)$ est la probabilité de survenue de la maladie dans une population qui comporte des individus exposés (E) et non exposés (\bar{E}), et $Pr(D|\bar{E})$ est la probabilité hypothétique de la maladie dans la même population mais dont l'exposition (protectrice) serait absente. En fonction du contexte, ces probabilités font référence au risque de la maladie ou peuvent être remplacées par le taux d'incidence.

La fraction prévenue ou préventive FP peut s'écrire :

$$FP = p_E (1-RR) \quad (5)$$

qui est fonction à la fois de la prévalence de l'exposition p_E , et du risque relatif. Ainsi une association forte entre exposition et maladie peut correspondre à une valeur élevée ou faible de la fraction prévenue ou préventive FP du fait de sa dépendance de la prévalence de l'exposition, tout comme pour le risque attribuable. La fraction FP n'est donc pas habituellement transposable d'une population à une autre, tout comme le risque attribuable. Comme pour le risque attribuable également, il peut être utile de comparer la valeur estimée de la fraction FP dans différents sous-groupes de sujets afin de cibler les efforts de prévention sur les sous-groupes où l'impact est susceptible d'être le plus important.

Pour un facteur protecteur ($RR < 1$), la valeur de la fraction FP se situe entre 0 et 1 et augmente avec la prévalence de l'exposition et la force de l'association entre exposition et maladie.

La fraction FP mesure l'impact d'une association entre une exposition protectrice et une maladie au niveau de la population tout entière. L'interprétation en terme de santé publique porte sur la proportion de cas évités (fraction prévenue) grâce à l'introduction d'une exposition protectrice ou d'une intervention préventive dans la population, parmi la totalité des cas qui se seraient développés en l'absence de cette exposition protectrice ou de cette intervention préventive (évaluation *a posteriori*). D'autre part, il est possible d'évaluer les programmes de prévention *a priori* en mesurant la proportion de cas qui seraient potentiellement évités (fraction préventive) si une exposition protectrice ou une intervention préventive était introduite *de novo* dans la population (Gargiullo et coll., 1995). Toutefois, ces interprétations sont sujettes aux mêmes limitations que les interprétations du risque attribuable.

Le risque attribuable RA et la fraction FP sont mathématiquement interdépendants (Walter, 1976) à travers la relation :

$$1 - FP = 1 / (1 - RA) \quad (6) \quad 85$$

Cette équation montre que, pour un facteur protecteur, la fraction FP diffère généralement du risque attribuable RA estimé en inversant le codage de l'exposition. Ceci est en accord avec les définitions respectives des quantités RA et FP. Si le risque attribuable, avec un codage inversé, mesure la réduction potentielle du risque de survenue de la maladie si tous les sujets de la population devenaient exposés, la fraction FP mesure la réduction potentielle du risque de survenue de la maladie résultant de l'introduction de l'exposition dans une population initialement non exposée (Bénichou, 2000b).

À partir de l'équation (6), il apparaît que l'estimation de la fraction FP pose des problèmes identiques à celle du risque attribuable. En particulier, des méthodes d'estimation ajustée ont été proposées basées sur les approches de stratification de Mantel-Haenszel (Greenland, 1987) et de la somme pondérée (Gargiullo et coll., 1995).

Fraction d'impact généralisée

La fraction d'impact généralisée (FIG) ou fraction attribuable généralisée a été définie par Walter (1980) et Morgenstern et Bursic (1982) comme le rapport :

$$FIG = \{Pr(D) - Pr^*(D)\} / Pr(D) \quad (7)$$

Dans ce rapport, les termes $Pr(D)$ et $Pr^*(D)$ correspondent aux probabilités respectives de la maladie dans la population avec la distribution actuelle de l'exposition et avec une distribution modifiée de l'exposition. Comme pour le risque attribuable et la fraction prévenue ou préventive, ces probabilités décrivent le risque de la maladie ou peuvent être remplacées par les taux d'incidence selon le contexte.

La fraction d'impact généralisée dépend non seulement de l'association entre l'exposition et la maladie et de la distribution actuelle de l'exposition (plutôt de la seule prévalence de l'exposition), mais aussi de la distribution modifiée $Pr^*(D)$ considérée. C'est donc une mesure générale d'impact qui inclut le risque attribuable et la fraction FP comme cas particuliers. Le risque attribuable considère la différence entre la distribution actuelle de l'exposition et une distribution modifiée définie par l'absence d'exposition. La fraction FP considère la différence entre une distribution définie par l'absence d'exposition et la distribution actuelle de l'exposition dans la population (fraction prévenue) ou l'absence d'exposition actuelle et une distribution cible d'exposition (fraction préventive).

La fraction d'impact généralisée peut être interprétée comme la réduction fractionnelle de l'incidence de la maladie qui résulterait du changement de la distribution actuelle en une distribution modifiée de l'exposition dans la population. Ainsi, elle est utile pour évaluer les programmes de prévention ou les interventions qui ciblent soit tous les sujets soit seulement les sujets à des niveaux spécifiques d'exposition et qui visent à modifier ou réduire

l'exposition sans nécessairement l'éliminer totalement. Par exemple, des interventions peuvent s'adresser seulement aux gros fumeurs plutôt qu'à tous les fumeurs. Le risque attribuable correspond au cas particulier de l'élimination de l'exposition par la considération d'une distribution modifiée de l'exposition réduite à un seul point, tous les sujets devenant non exposés. D'autre part, la fraction d'impact généralisée peut être utilisée pour évaluer l'augmentation de l'incidence d'une maladie résultant de modifications de l'exposition dans une population, comme par exemple l'augmentation de l'incidence du cancer du sein comme résultat de la maternité plus tardive dans les cohortes d'âge plus récentes (Kleinbaum et coll., 1982). Les limites de telles interprétations sont les mêmes que pour le risque attribuable et les fractions prévenue et préventive.

La fraction d'impact généralisée a été utilisée par exemple par Lubin et Boice (1989) qui ont mesuré l'impact sur le cancer du poumon d'une modification de la distribution de l'exposition au radon qui consiste à tronquer la distribution selon différents seuils et par Wahrendorf (1987) qui a examiné l'impact de différents changements dans les habitudes alimentaires sur les cancers colorectaux et de l'estomac.

Les problèmes et méthodes d'estimation sont similaires à ceux concernant le risque attribuable et la fraction FP. Cependant, une différence possible consiste dans la nécessité qu'il peut y avoir à considérer la nature continue des expositions plutôt que de les catégoriser pour définir la modification de la distribution considérée, par exemple une réduction identique de l'exposition à chaque niveau (Benichou et Gail, 1990). Drescher et Becher (1997) ont proposé une extension de l'approche ajustée d'estimation basée sur les modèles de régression (Bruzzi et coll., 1985 ; Greenland et Drescher, 1993) pour estimer la fraction d'impact généralisée dans des études cas-témoins et ont considéré l'exposition continue de même que l'exposition par catégorie.

Années de vie perdues

Le nombre d'années de vie perdues ou d'années potentielles de vie perdues (APVP) pour une cause donnée de mortalité est une mesure définie par la différence entre l'espérance de vie actuelle d'une population et l'espérance de vie potentielle après élimination de cette cause de mortalité (Smith, 1998). Par exemple, on peut s'intéresser aux APVP dues au cancer de la prostate chez les hommes, au cancer du sein chez les femmes ou au cancer en général chez les hommes et les femmes. Les méthodes d'estimation des APVP sont basées sur des calculs de tables de mortalité. Les APVP totales au niveau de la population ou les APVP moyennes par personne peuvent être estimées. Par exemple, le rapport récent du réseau de registres américains *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) a estimé que 8,4 millions d'années de vie ont été perdues du fait du cancer dans la population américaine en 2001 (pour les deux sexes, toutes ethnies confondues), avec une moyenne de 15,1 ans d'années de vie perdues par personne. Les chiffres correspondants

sont de 779 900 années de vie perdues pour le seul cancer du sein chez les femmes, soit 18,8 ans en moyenne par personne, et 275 200 années de vie perdues, soit 9,0 ans en moyenne par personne pour le seul cancer de la prostate chez les hommes (Ries et coll., 2004).

Les APVP représentent une évaluation de l'impact d'une maladie donnée. Elles ne sont donc pas directement interprétables comme une mesure de l'impact d'une exposition, excepté peut-être pour les pathologies avec un facteur de risque dominant, comme l'exposition à l'amiante pour le mésothéliome ou au papilloma virus pour le cancer du col utérin.

Cependant, il est possible d'obtenir une mesure correspondante de l'impact pour une exposition donnée en convertissant les APVP dues à une cause particulière de mortalité en APVP dues à une exposition particulière (Robins et Greenland, 1991). L'estimation des APVP liées à une exposition est obtenue en appliquant une valeur estimée du risque attribuable à cette exposition à des APVP liées à une pathologie spécifique, c'est-à-dire en calculant le produit des APVP par le risque attribuable à l'exposition. Avec cette méthode, plusieurs causes de mortalité doivent en général être prises en compte. Par exemple, les contributions du mésothéliome et du cancer bronchique nécessitent d'être additionnées afin d'obtenir les APVP totales liées à l'exposition professionnelle à l'amiante. À l'inverse du risque attribuable qui mesure l'impact de l'exposition sur l'incidence (voire la mortalité) d'une pathologie, les APVP mesurent cet impact sur une échelle d'espérance de vie. Comme pour le risque attribuable, l'impact d'une exposition donnée mesuré par les APVP dépend de la prévalence de l'exposition dans la population et de la force de l'association entre l'exposition et la maladie. De plus, cet impact dépend aussi fortement de la distribution des âges auxquels surviennent les maladies associées à l'exposition ainsi que de leur mortalité associée.

En conclusion, l'estimation du risque attribuable à différents facteurs environnementaux dans la survenue de cancers représente une aide indéniable pour définir des actions prioritaires en prévention primaire dans des populations où la prévalence de l'exposition est connue. Intégrant la force de l'association et la prévalence de l'exposition dans la population, le risque attribuable permet d'évaluer et de comparer l'impact potentiel de différentes stratégies de prévention primaire.

BIBLIOGRAPHIE

AMES BN, GOLD LS, WILLETT WC. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **254** : 1131-1138

BEGG CB. The search for cancer risk factors : When can we stop looking ? *Am J Public Health* 2001, **91** : 360-364

- BEGG CB, SATAGOPAN JM, BERWICK M. A new strategy for evaluating the impact of epidemiologic risk factors for cancer with applications to melanoma. *J Am Stat Assoc* 1998, **93** : 415-426
- BENICHOU J. Methods of adjustment for estimating the attributable risk in case-control studies : a review. *Stat Med* 1991, **10** : 1753-1773
- BENICHOU J. Methods of adjustment for estimating the attributable risk in case-control studies : a review (letter). *Stat Med* 1993, **12** : 94-96
- BENICHOU J. Attributable risk. In : Encyclopedia of epidemiologic methods. GAIL MH, BENICHOU J. (eds), Wiley, Chichester, 2000a : 50-63
- BENICHOU J. Preventable fraction. In : Encyclopedia of epidemiologic methods. GAIL MH, BENICHOU J. (eds), Wiley, Chichester, 2000b : 736-737
- BENICHOU J. A review of adjusted estimators of the attributable risk. *Stat Methods Med Res* 2001, **10** : 195-216
- BENICHOU J, GAIL MH. Variance calculations and confidence intervals for estimates of the attributable risk based on logistic models. *Biometrics* 1990, **46** : 991-1003
- BRESLOW NE, DAY NE. Statistical methods in cancer research. Vol 1 : The analysis of case-control studies. International Agency for Research on Cancer Scientific Publications 1980, N° 32, Lyon
- BRUZZI P, GREEN SB, BYAR DP, BRINTON LA, SCHAIRER C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 1985, **122** : 904-914
- COLDITZ G, DEJONG W, HUNTER D, TRICHOPOULOS D, WILLETT W. Harvard report on cancer prevention, vol 1. *Cancer Causes Control* 1996, **7** : S3-S59
- COLDITZ G, DEJONG W, HUNTER D, TRICHOPOULOS D, WILLETT W. Harvard report on cancer prevention, vol 2. *Cancer Causes Control* 1997, **8** : S1-S50
- COLE P, MACMAHON B. Attributable risk percent in case-control studies. *Br J Prev Soc Med* 1971, **25** : 242-244
- COUGHLIN SS, BENICHOU J, WEED DL. Attributable risk estimation in case-control studies. *Epidemiol Rev* 1994, **16** : 51-64
- COX LA. Probability of causation and the attributable proportion of risk. *Risk Anal* 1984, **4** : 221-230
- COX LA. A new measure of attributable risk for public health applications. *Manage Sci* 1985, **7** : 800-813
- DOLL R, PETO R. The causes of cancer. Oxford University Press, New York, 1981
- DRESCHER K, BECHER H. Estimating the generalized attributable fraction from case-control data. *Biometrics* 1997, **53** : 1170-1176
- EIDE GE, GEFELLER O. Sequential and average attributable fractions as aids in the selection of preventive strategies. *J Clin Epidemiol* 1995, **48** : 645-655
- EIDE GE, HEUCH I. Attributable fractions : fundamental concepts and their visualization. *Stat Methods Med Res* 2001, **10** : 159-193

GARGIULLO PM, ROTHENBERG R, WILSON HG. Confidence intervals, hypothesis tests, and sample sizes for the prevented fraction in cross-sectional studies. *Stat Med* 1995, **14** : 51-72

GEFELLER O. Theory and application of attributable risk estimation in cross-sectional studies. *Statistica Applicata* 1990, **2** : 323-331

GEFELLER O. Comparison of adjusted attributable risk estimator. *Stat Med* 1992, **11** : 2083-2091

GEFELLER O. Definitions of attributable risk-revisited. *Public Health Rev* 1995, **23** : 343-355

GEFELLER O, LAND M, EIDE GE. Averaging attributable fractions in the multifactorial situation : Assumptions and interpretation. *J Clin Epidemiol* 1998, **51** : 437-451

GREENLAND S. Bias in methods for deriving standardized mortality ratio and attributable fraction estimates. *Stat Med* 1984, **3** : 131-141

GREENLAND S. Variance estimators for attributable fraction estimates, consistent in both large strata and sparse data. *Stat Med* 1987, **6** : 701-708

GREENLAND S. Attributable fractions : bias from broad definition of exposure. *Epidemiology* 2001, **12** : 518-520

GREENLAND S, DRESCHER K. Maximum-likelihood estimation of the attributable fraction from logistic models. *Biometrics* 1993, **49** : 865-872

GREENLAND S, ROBINS JM. Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol* 1988, **128** : 1185-1197

HENDERSON BE, ROSS RK, PIKE MC. Toward the primary prevention of cancer. *Science* 1991, **254** : 1131-1138

KLEINBAUM DG, KUPPER LL, MORGENSTERN H. Epidemiologic research : Principles and quantitative methods. Lifetime Learning Publications, Belmont, 1982

KURITZ SJ, LANDIS JR. Attributable risk estimation from matched-pairs case-control data. *Am J Epidemiol* 1987, **125** : 324-328

KURITZ SJ, LANDIS JR. Summary attributable risk estimation from unmatched case-control data. *Stat Med* 1988a, **7** : 507-517

KURITZ SJ, LANDIS JR. Attributable risk estimation from matched case-control data. *Biometrics* 1988b, **44** : 355-367

LAGAKOS SW, MOSTELLER F. Assigned shares in compensation for radiation-related cancers (with discussion). *Risk Anal* 1986, **6** : 345-380

LAND M, GEFELLER O. A game-theoretic approach to partitioning attributable risks in epidemiology. *Biom J* 1997, **39** : 777-792

LAND M, VOGEL C, GEFELLER O. Partitioning methods for multifactorial risk attribution. *Stat Methods Med Res* 2001, **10** : 217-230

LAST JM. A dictionary of epidemiology. Oxford University Press, New York, 1983

LEUNG HM, KUPPER LL. Comparison of confidence intervals for attributable risk. *Biometrics* 1981, **37** : 293-302

- LEVIN ML. The occurrence of lung cancer in man. *Acta Unio Int contra Cancrum* 1953, **9** : 531-541
- LLORCA J, DELGADO-RODRIGUEZ M. A new way to estimate the contribution of a risk factor in populations avoided nonadditivity. *J Clin Epidemiol* 2004, **57** : 479-483
- LUBIN JH, BOICE JD JR. Estimating Rn-induced lung cancer in the United States. *Health Phys* 1989, **57** : 417-427
- MACMAHON B, PUGH TF. *Epidemiology : Principles and methods*. Little, Brown and Co, Boston, 1970
- MADIGAN MP, ZIEGLER RG, BENICHOU J, BYRNE C, HOOVER RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Nat Cancer Inst* 1995, **87** : 1681-1685
- MARKUSH RE. Levin's attributable risk statistic for analytic studies and vital statistics. *Am J Epidemiol* 1977, **105** : 401-406
- MCELDUFF P, ATTIA J, EWALD B, COCKBURN J, HELLER R. Estimating the contribution of individual risk factors to disease in a person with more than one risk factor. *J Clin Epidemiol* 2002, **55** : 588-592
- MIETTINEN OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 1974, **99** : 325-332
- MORGENSTERN H, BURSIC ES. A method for using epidemiologic data to estimate the potential impact of an intervention on the health status of a target population. *J Community Health* 1982, **7** : 292-309
- OUELLET BL, ROMEDER JM, LANCE JM. Premature mortality attributable to smoking and hazardous drinking in Canada. *Am J Epidemiol* 1979, **109** : 451-463
- RIES LAG, EISNER MP, KOSARY CL, HANKEY BF, MILLER BA, et coll. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001*, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2004 (<http://seer.cancer.gov/csr/1975—2001>). Accessed May 21, 2004
- ROBINS JM, GREENLAND S. Estimability and estimation of excess and etiologic fractions. *Stat Med* 1989, **8** : 845-859
- ROBINS JM, GREENLAND S. Estimability and estimation of expected years of life lost due to hazardous exposures. *Stat Med* 1991, **8** : 845-859
- ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998
- SCHLESSELMAN JJ. *Case-control studies. Design, conduct and analysis*. Oxford University Press, New York, 1982
- SEILER FA. Attributable risk, probability of causation, assigned shares, and uncertainty. *Environ Int* 1986, **12** : 635-641
- SEILER FA, SCOTT BR. Mixture of toxic agents and attributable risk calculations. *Risk Anal* 1987, **7** : 81-89
- SMITH L. Person-years of life lost. In : *Encyclopedia of biostatistics*. ARMITAGE P, COLTON T. (eds), Wiley, Chichester, 1998 : 3324-3325

TUYNS AJ, PEQUIGNOT G, JENSEN OM. Le cancer de l'œsophage en Ille-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac. *Bul Cancer* 1977, **64** : 45-60

UTER W, PFAHLBERG A. The concept of attributable risk in epidemiological practice. *Biom J* 1999, **41** : 985-999

WACHOLDER S, BENICHOU J, HEINEMAN EF, HARTGE P, HOOVER RN. Attributable risk : Advantages of a broad definition of exposure. *Am J Epidemiol* 1994, **140** : 303-309

WAHRENDORF J. An estimate of the proportion of colo-rectal and stomach cancers which might be prevented by certain changes in dietary habits. *Int J Cancer* 1987, **40** : 625-628

WALTER SD. The distribution of Levin's measure of attributable risk. *Biometrika* 1975, **62** : 371-374

WALTER SD. The estimation and interpretation of attributable risk in health research. *Biometrics* 1976, **32** : 829-849

WALTER SD. Prevention for multifactorial diseases. *Am J Epidemiol* 1980, **112** : 409-416

WALTER SD. Effects of interaction, confounding and observational error on attributable risk estimation. *Am J Epidemiol* 1983, **117** : 598-604

WALTER SD. Attributable risk in practice. *Am J Epidemiol* 1998, **148** : 411-413

WHITTEMORE AS. Statistical methods for estimating attributable risk from retrospective data. *Stat Med* 1982, **1** : 229-243

WHITTEMORE AS. Estimating attributable risk from case-control studies. *Am J Epidemiol* 1983, **117** : 76-85

