

---

# 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

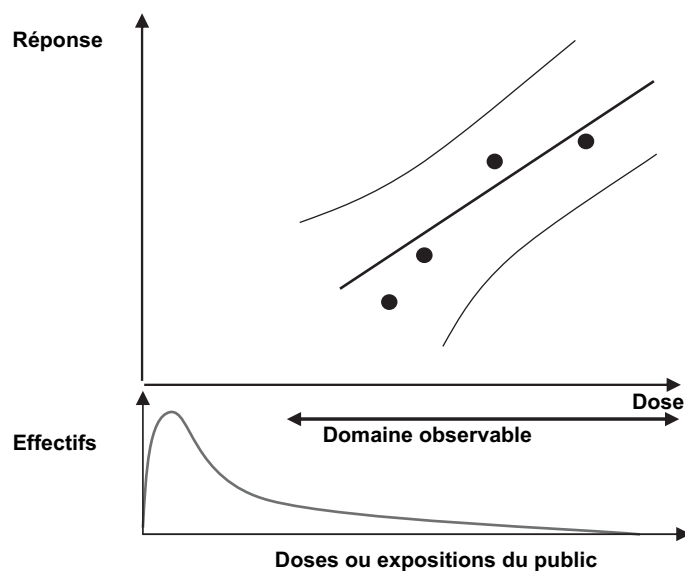
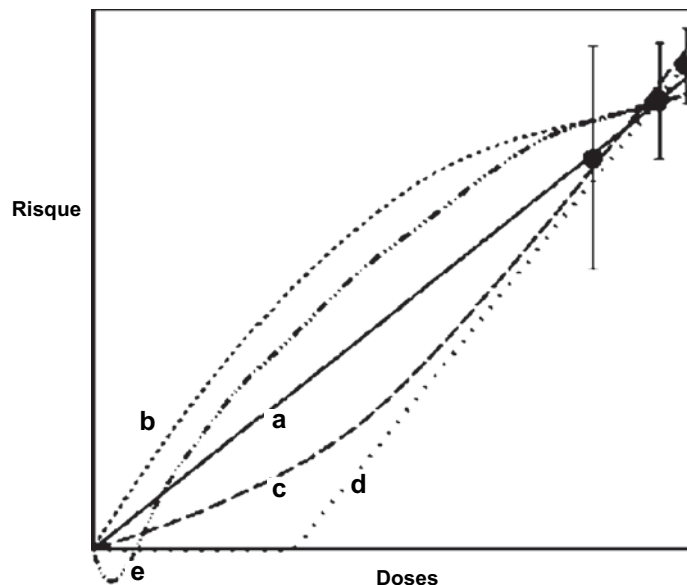


Figure 7.1 : Domaine observable et situation fréquente de distribution des expositions du public

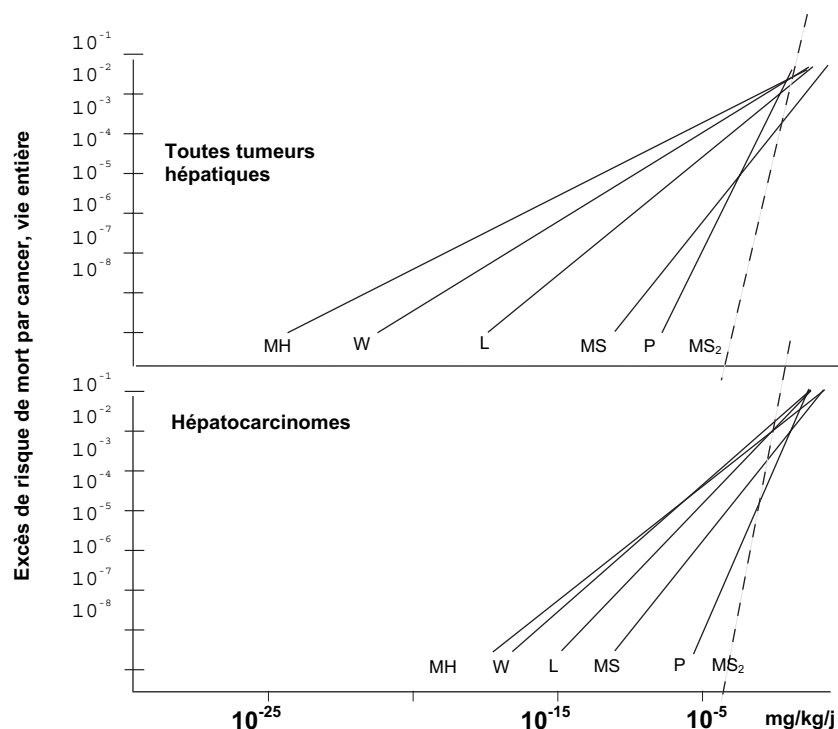


**Figure 7.2 : Représentation schématique des différentes extrapolations possibles de risques mesurés vers les très faibles doses (d'après Brenner et coll., 2003)**

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 MS<sub>2</sub>, 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.



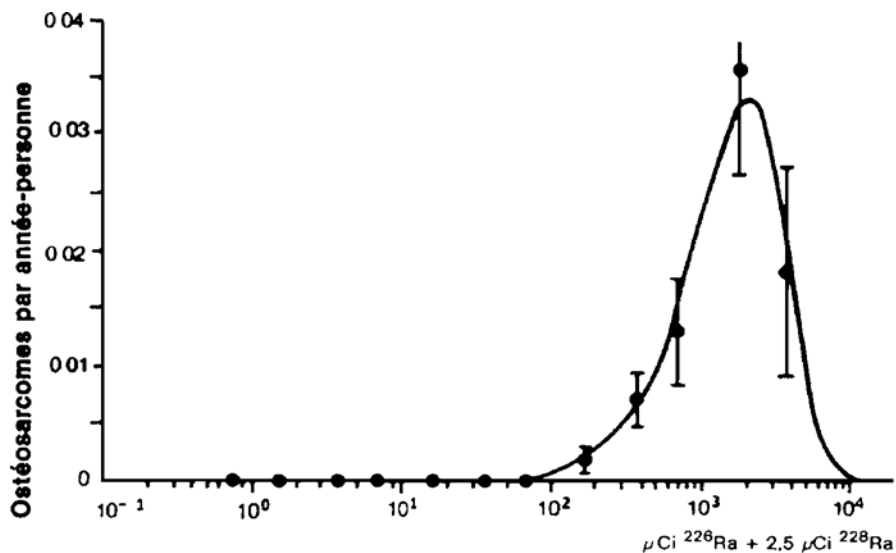
**Figure 7.3 : Applications de différents modèles d'extrapolation à un jeu de données animales (d'après Longstreth et Hushon, 1983)**

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 ; MS<sub>2</sub> : 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).

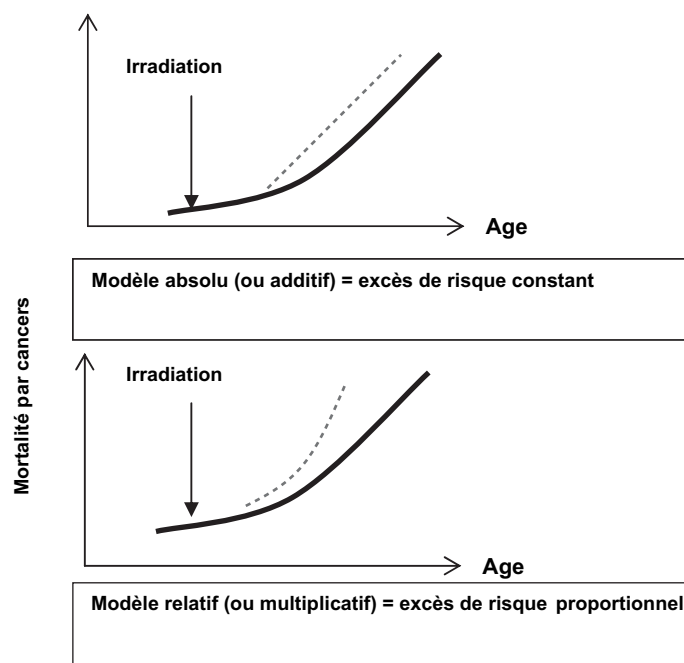
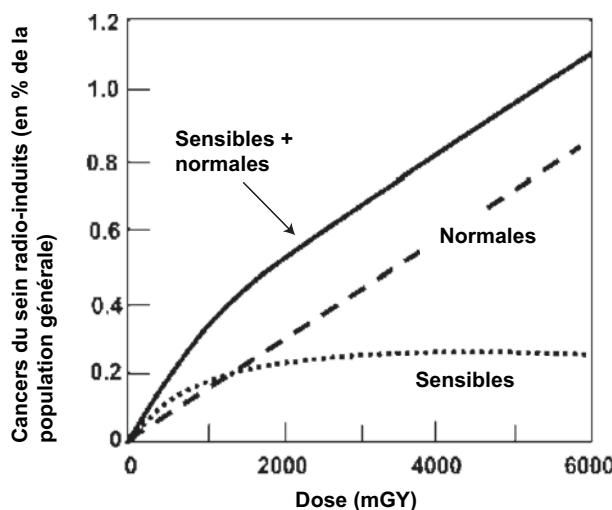


Figure 7.5 : Modèles de projection de risque. Évolution de la mortalité par cancer selon l'âge : en l'absence d'exposition (trait épais) et chez les exposés (pointillé)

## 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

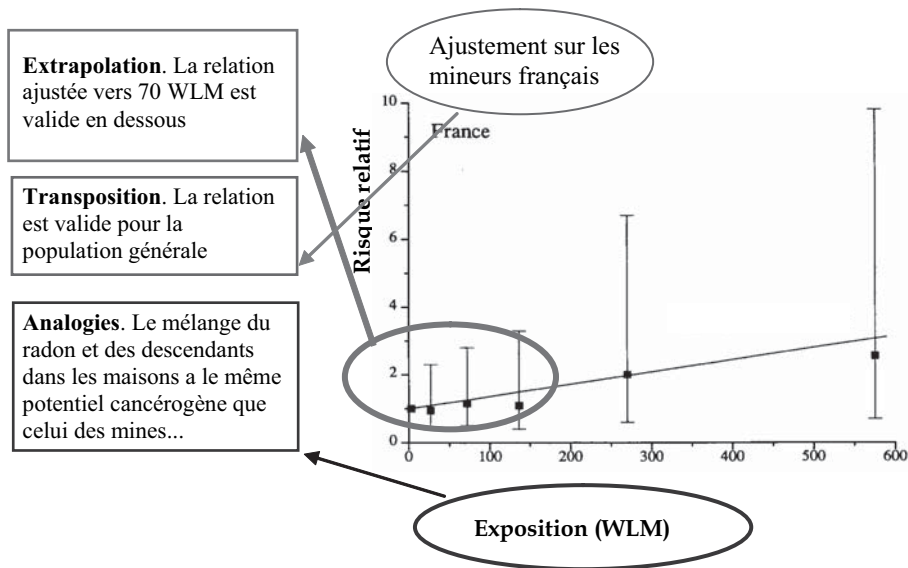
La question est en fait plus globale : quelle est la validité de la transposition des résultats observés sur une population vers une autre, dans le domaine observable ? Par exemple, la relation dose-réponse observée pour le risque de cancer du sein dû aux rayonnements ionisants chez les survivants des 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 cancérigène 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