

Point de vue sur les nouvelles tendances en matière d'évaluation et de gestion des risques

Point of view concerning new trends in the assessment and management of risks

par Roland MASSE (*)

RÉSUMÉ

Parce qu'ils conduisent aux contraintes les plus sévères, en matière de valeurs limites d'exposition, ce sont les risques Cancérogènes Mutagènes et liés à la Toxicité pour la Reproduction qui dominent les procédures de classification et d'étiquetage des substances toxiques en général, et de métaux lourds en particulier.

La définition de ces différentes catégories de toxicité a fait l'objet de modifications récentes de la part des Communautés Européennes. Ces modifications touchent principalement la procédure d'identification des mutagènes et des tératogènes dont l'extension de la catégorie implique désormais tous les effets sur la reproduction de l'homme, depuis les troubles de la libido jusqu'aux troubles du développement périnatal.

Si l'épidémiologie permet de mettre en évidence certains effets cancérogènes, le plus souvent associés à des expositions métalliques multiples, et à de nombreux autres facteurs du style de vie, la reconnaissance du potentiel cancérogène du plomb, du cadmium, du béryllium reposent essentiellement sur l'expérimentation animale.

Alors que l'identification d'un potentiel cancérogène peut être l'objet d'un consensus assez unanime, l'utilisation des données expérimentales pour l'évaluation du risque pour l'homme pose de multiples problèmes. Ces problèmes sont liés à la nature des voies utilisées pour obtenir l'effet, à l'existence de facteurs toxiques mal pris en considération dès lors que l'utilisation de la dose maximale tolérée est la seule à être cancérogène, aux différences d'espèces considérables qui peuvent exister entre l'exposition et la « dose », chez l'animal et chez l'homme.

Ces paramètres sont particulièrement importants lorsque l'effet cancérogène est limité au poumon. En fait chez le rat toute surcharge coniotique expérimentale peut être suspectée d'être la cause réelle d'une cancérisation de type irritative. Par ailleurs une susceptibilité extrême à l'induction de cancers pulmonaires est établie pour l'exposition au béryllium et au cadmium, sans influence décisive de la spéciation des composés inhalés.

Cette observation se heurte à l'épidémiologie des groupes professionnellement exposés, n'exprimant pas de manière convaincante un excès de cancers du poumon ou à distance de la voie d'entrée, alors que des effets de nature déterministe, néphrites dues au cadmium et béryllose chronique, établissent avec certitude l'existence d'une exposition à un niveau ayant entraîné un détrimement sévère.

Ces métaux sont peut être cancérogènes chez l'homme, mais ce sont alors des cancérogènes très faibles. On se trouve en présence d'éléments naturels, toxiques à faible concentration, dont la réglementation devrait être établie sur la base des effets non cancérogènes : toxicité rénale et immunotoxicité, respectivement. Le problème se pose de manière assez comparable pour le plomb, cancérogène chez le rat certes, mais dont l'impact chez l'homme est la neurotoxicité et la pathologie de la reproduction.

ABSTRACT

Because they result in the most severe constraints for exposure limitation, carcinogenicity mutagenicity and toxicity for human reproduction (CMT) make up the greatest concern for toxicants in general and this remains true for heavy metals.

New guidelines have recently been proposed by EEC for including compounds in CMT categories. Categorization of substances toxic to reproduction has been the most widely reassessed including all the aspects from troubles of the libido to neonatal behaviour.

Although epidemiology allows to evidence some carcinogenic potency of combined exposure to different metals, lifestyle confounding factors are multiple and do not permit in general to derive risk coefficient for exposure limitation. Thus the role of animal experiments remains crucial for that purpose.

Identifying a carcinogenic hazard in animals is usually easy, however risk evaluation and extrapolation of risk coefficients to man is highly debatable owing to different toxicokinetics, to the use of non relevant ways or to the use of near MTD concentrations. This is especially true when lung carcinogens have to be dealt with. Overloading the lung can result from very little amount deposited in the exchange airways resulting in irritation which may turn to cell proliferation and tumor.

Cadmium and beryllium are extremely potent carcinogens after low doses deposited in the airways of the rat. There is no evidence that this phenomenon relate to human situation since most occupationally exposed workers did not develop significant excess of tumors although they developed beryllosis and kidney disease. It is therefore suggested that the limitation system be based on specific human pathology and not on carcinogenic risks since elements cannot be banned from the environment.

(*) Centre d'Études Nucléaires de Fontenay-aux-Roses, Direction des Sciences du Vivant, BP n° 6, 92265 Fontenay-aux-Roses.

Introduction

Parce qu'ils conduisent aux contraintes les plus sévères, en matière de valeurs limites d'exposition, ce sont les risques Cancérogènes Mutagènes et liés à la Toxicité pour la Reproduction qui dominent les procédures de classification et d'étiquetage des substances toxiques en général, et de métaux lourds en particulier.

La définition de ces différentes catégories de toxicité a fait l'objet de modifications récentes de la part des Communautés Européennes (Directive du 1^{er} mars 1991 et amendements en cours de publication).

1. - Mutagènes

Les substances mutagènes impliquant un risque de transmission d'altérations génétiques héréditaires (R 46), relèvent de 3 catégories dans la Directive du 1^{er} mars 1991. Seule la catégorie 1 des mutagènes avérés chez l'homme est identifiée par le sigle T (toxique), et comporte à l'étiquetage la phrase de risque R 46. Aucun métal lourd n'est dans cette catégorie jusqu'à présent. La catégorie 2, Xn (nocif) R 46 est utilisée en cas d'effets observés chez l'animal et dont le mode d'action est présumé comparable chez l'homme, la catégorie 3, Xn R 40 (risque d'effets irréversibles) indique des éléments de suspicion à partir d'essais in vivo chez l'animal, insuffisants ou dont l'applicabilité à l'homme est contestable.

Bien que les métaux lourds, notamment le mercure le cadmium, le chrome, le nickel, induisent des effets génotoxiques incontestables, mis en évidence par des troubles de la mitose, la synthèse non programmée de l'ADN, des échanges de chromatides soeurs, par interaction de certains métaux avec l'hétérochromatine, induction de cassures simples brins sous l'effet du stress oxydant... la preuve que ces effets soient associés avec l'apparition de mutations stables, transmissibles, n'a pas été reconnue. Dans l'ensemble les effets génotoxiques de ces métaux sont relativement faibles.

2. - Tératogènes

C'est la classe de toxiques (T et N) dont la classification, en cours d'adoption, est la plus remaniée, avec l'introduction du concept général de Toxiques pour la Reproduction, la définition de 3 niveaux à considérer : fertilité (dans les 2 sexes), développement et allaitement ; la création d'une catégorie 3 inexistante dans les textes de la Directive de mars 1991 ; la définition de 4 nouvelles phrases de risque : R 60 - peut

altérer la fertilité ; R 62 - risque possible d'altération de la fertilité ; R 61 - risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ; R 63 - risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ; R 64 - risque possible pour les bébés nourris au lait maternel.

L'ensemble se regroupe selon le tableau suivant :

Toxiques pour la reproduction			
	Catégorie 1 évidence chez l'homme	Catégorie 2 évidence chez l'animal	Catégorie 3 suspicion chez l'animal
Fertilité	T R 60	T R 60	Xn R 62
Développement	T R 61	T R 61	Xn R 63
Allaitement	R 64	R 64	

De nombreux métaux devront être classés dans ces catégories ; certains par transcodage, depuis la Directive du 1^{er} mars 1991, d'autres par introduction des données pertinentes qui n'étaient pas prises en considération jusqu'à cette modification. Cette classe de toxicité se prête bien à la réglementation de l'exposition aux métaux, y compris par inhalation, dans la mesure où elle révèle des effets à des niveaux souvent très faibles, en raison de la sensibilité du fœtus et des tissus germinaux, et en raison de la multiplicité des mécanismes qui peuvent y conduire, pendant l'organogenèse et le développement. Cette classe de toxicité offre, en outre, la possibilité aux autorités sanitaires de proposer l'existence de seuils au-dessous desquels aucun effet n'est à redouter ; ce qui, en général, ne peut pas être le cas pour les cancérogènes et, par essence, ne peut pas être le cas pour les mutagènes.

Il y a un risque d'extension abusive de cette catégorie, en raison des conséquences non spécifiques induites par le niveau d'exposition correspondant à la MTD maternelle. Ce facteur confondant, qui peut être interprété de manière assez différente selon les protocoles choisis, devra faire l'objet d'une standardisation.

3. - Cancérogènes

Les règles générales proposées dans la Directive du 1^{er} mars 1991 font l'objet d'interprétations souvent contradictoires.

Si l'épidémiologie permet de mettre en évidence certains effets cancérogènes, le plus souvent associés à des expositions métalliques multiples, et à de nombreux autres facteurs du style de vie, la reconnaissance du potentiel

cancérogène du plomb, du cadmium, du béryllium reposent essentiellement sur l'expérimentation animale.

Alors que l'identification d'un potentiel cancérogène peut être l'objet d'un consensus assez unanime, l'utilisation des données expérimentales pour l'évaluation du risque pour l'homme pose de multiples problèmes. Ces problèmes sont liés à la nature des voies utilisées pour obtenir l'effet, à l'existence de facteurs toxiques mal pris en considération dès lors que l'utilisation de la dose maximale tolérée est la seule à être cancérogène, aux différences d'espèces considérables qui peuvent exister entre l'exposition et la « dose », chez l'animal et chez l'homme.

Ces paramètres sont particulièrement importants lorsque l'effet cancérogène est limité au poumon. En fait chez le rat toute surcharge coniotique expérimentale peut être suspectée d'être la cause réelle d'une cancérisation de type irritative. La surcharge résulte d'un dépassement des capacités de clairance. Chez le rat cet effet est directement mis en évidence par un ralentissement de la courbe d'épuration pulmonaire ; cet effet peut être mis en évidence pour des concentrations très faibles avec le béryllium (quelques microgrammes déposés dans le poumon) (SANDERS, 1978) et pourrait servir de base à une nouvelle définition de la MTD. Par ailleurs une susceptibilité extrême à l'induction de cancers pulmonaires, est établie pour l'exposition au béryllium et au cadmium (MASSE, 1990), sans influence décisive de la spéciation des composés inhalés. Cette observation se heurte à l'épidémiologie des groupes professionnellement exposés, n'exprimant pas de manière convaincante un excès de cancers du poumon ou de cancers à distance de la voie d'entrée, alors que des effets de nature déterministe, néphrites dues au cadmium et béryllose chronique, établissent avec certitude l'existence d'une exposition à un niveau élevé ayant entraîné un détrimement sévère.

L'utilisation des données de la cancérogénèse expérimentale pour fixer des valeurs acceptables d'exposition pour l'homme aboutirait à un non-sens, compte tenu du caractère naturel de ces toxiques, et de l'évidence flagrante que ces données ne sont pas extrapolables. Le problème du plomb se pose en termes assez comparables, compte tenu de l'extrême sensibilité du rat à l'induction de tumeurs du rein par le plomb, quelle que soit la spéciation, et de l'absence d'excès comparables chez l'homme professionnellement exposé. L'effet important du point de vue de la réglementation des expositions est la neurotoxicité chez l'enfant. Les effets peuvent être graves et insidieux, mais il paraît souhaitable que la notion de relation entre l'exposition et l'effet soit établie de manière incontestable avant d'introduire dans la réglementation des contraintes dont les bénéfices

pour la santé pourraient n'être qu'illusoire, à un prix excessif pour la collectivité.

3.1. Origines des difficultés de l'extrapolation à l'homme

Si les études sur les substances nouvelles sont en général conformes aux lignes directrices de l'OCDE, une grande majorité de dossiers concernant les substances existantes, dont les métaux, sont d'évaluation difficile car les conditions d'exposition et de suivi des animaux n'ont pas été standardisées; pratiquement aucune étude antérieure aux lignes directrices n'atteint le niveau de qualité suffisant pour exclure un risque cancérogène. Par ailleurs les biais sont nombreux dans les études positives.

Dans une étude conduite par Roe et ses collaborateurs, il a pu être mis en évidence que non seulement les cancers endocrines, que l'on sait depuis longtemps être associés à la suralimentation du rat, mais des tumeurs comme celles du foie, du rein, du cerveau, peuvent être fortement influencées par des modifications non contrôlées du régime. Certains sites seulement peuvent être affectés, avec, en compensation une diminution de la fréquence dans les autres organes ; pour cet effet, on peut parler de pseudo-cancérogénicité. Dans de nombreuses observations, l'exposition améliore la durée de vie du groupe ; c'est en général dû à une diminution de la prise de nourriture. Ne pas tenir compte de cet effet amène à tenir pour démontré un excès de cancers dû simplement au vieillissement. Par ailleurs les relations entre carcinogénicité et pathologie de l'animal âgé demanderaient à être précisées dans le cas des métaux lourds. Les cancers du rein observés chez le rat intoxiqué au plomb et les cancers du poumon observés chez le rat après inhalation de cadmium n'apparaissent que dans le dernier 1/3 de la vie, sans diminution apparente du temps de survie chez les animaux porteurs de tumeurs par rapport à l'ensemble du groupe.

L'un des biais majeur est sans doute dû aux effets observés à proximité de la dose maximale tolérée (MTD). Dans ces conditions, l'équilibre de la dynamique cellulaire est détruit et des cancers peuvent apparaître par simple augmentation de la prolifération cellulaire compensatrice, particulièrement dans des organes où le taux spontané n'est pas négligeable. On peut qualifier ces substances de promoteurs, mais le bon sens de l'expert doit éviter qu'une substance soit classée en catégorie 2 ou 3 à partir de niveaux d'exposition humains totalement irréalistes. Cette préoccupation est particulièrement actuelle dans le développement des programmes du National Toxicology Programme des États Unis, elle a fait l'objet de polémiques alimentées en particulier par B. AMES. En dehors des génotoxiques

puissants la propriété intrinsèque d'une substance à produire le cancer est le plus souvent un leurre, elle dépend considérablement des conditions d'administration, ce qui complique sérieusement l'évaluation du potentiel cancérigène pour l'homme dans les conditions réalistes d'exposition.

Le problème est assez différent selon que l'on traite de cancérigènes systémiques ou de cancérigènes de contact. Cette classification rudimentaire des agents cancérigènes pour l'homme est familière aux expérimentateurs, notamment pour ce qui concerne les centaines de cancérigènes potentiels de la fumée de cigarette. Elle exprime, pour les cancérigènes systémiques, l'observation d'effets cancérigènes à distance du site de pénétration ou de dépôt. Les cancérigènes actifs par voie d'ingestion sont en très grande majorité des systémiques. Avec les cancérigènes systémiques il est possible d'établir une relation pourvue de sens entre la concentration de ces cancérigènes, dans le sang ou la lymphe, et l'incidence de cancers induits dans les tissus. De ce point de vue l'arsenic et le plomb se comportent comme des systémiques; certaines données semblent suggérer qu'il pourrait en être ainsi pour le cadmium, induisant des tumeurs (bénignes) de la prostate et des leucémies au niveau de la MTD après ingestion.

Lorsqu'un cancérigène ne révèle un effet local qu'après injection dans le muscle, le périoste, le rein, le testicule, la prostate, un effet de cancérigénèse de contact a été mis en évidence. Si aucun effet cancérigène ne peut être mis en évidence à distance, aucune relation riche de sens ne peut être retenue entre la concentration du cancérigène dans les liquides biologiques circulants et l'effet cancérigène possible. En conséquence, aucune relation causale potentielle ne peut être proposée entre la concentration de la substance dans l'air et l'apparition d'un cancer observé in situ après injection locale.

Prenons l'exemple du cadmium qui fait l'objet d'une demande de réglementation européenne de la part de plusieurs États membres, et qui vient très récemment d'être mis en classe 1 par l'IARC (sous presse). Le cadmium n'a d'action cancérigène que très limitée, au sens strict, par la voie d'ingestion (WAALKES, 1992). Par contre c'est un cancérigène de contact extraordinairement efficace, à faible dose, il provoque des sarcomes au point d'injection, il est responsable, en outre, après injection sous-cutanée, d'un excès de carcinomes de LEYDIG du testicule, dans la mesure où il est cytotoxique pour le tube séminifère, par retentissement hormonal vraisemblable. Inhalé, le cadmium induit des cancers du poumon chez le rat à un niveau de concentration dans l'air 10 fois plus faible que celui toléré pour les travailleurs, ce qui en fait l'un

des plus puissants cancérigènes pulmonaires expérimentaux. Aucun excès de cancer autre n'est cependant observé à distance quel que soit le niveau d'exposition après inhalation. L'épidémiologie des groupes les plus nombreux et dont l'exposition est la mieux connue, comme celle des cohortes britanniques suivies par KAZANTSIS (1992), est impuissante à établir un excès de cancers pulmonaires (et le niveau de tumeurs de la prostate est particulièrement faible, quoiqu'en ait jugé récemment l'IARC) en relation avec le niveau d'exposition au cadmium. Ce résultat pose deux questions à l'hygiéniste : peut-on extrapoler à l'homme les résultats du rat, sachant qu'une épidémiologie silencieuse ne prouve pas l'absence du risque, et dans quelle mesure les tumeurs pulmonaires du rat et de l'homme sont-elles comparables ? En corollaire dans quelle mesure les particularités spécifiques de la toxicocinétique sont-elles impliquées dans l'induction des cancers ou quel est l'ordre de grandeur possible des différences inter-espèces ?

Ce problème se pose parce que la cancérigénèse pulmonaire, induite exclusivement par inhalation, est un cas particulier de cancérigénèse de contact ; le législateur en est tout à fait conscient quand il propose la phrase de risque R 49 : « peut causer le cancer par inhalation » qui est une innovation très importante de la Directive de mars 1991.

Seul le rat jusqu'à présent a répondu de manière convaincante par des cancers pulmonaires à l'exposition au cadmium par voie aérienne, à l'exclusion du hamster et de la souris (chez laquelle on ne peut exclure un effet sur le raccourcissement du temps de latence des tumeurs spontanées). Par ailleurs des différences d'induction chez le rat ont été établies entre différents composés (chlorure, sulfure, sulfate, oxyde) et dans une large mesure les effets cancérigènes de l'oxyde de cadmium sont inhibés en présence de zinc. Il apparaît donc que soit l'effet cancérigène est limité au rat soit, plus probablement, que la spéciation (les diverses espèces physico-chimiques rencontrées dans le milieu biologique) de l'élément au contact de ses cibles éventuelles pour la cancérigénèse est sujette à d'importantes variations d'origine toxicocinétique.

Plusieurs phénomènes peuvent être mis en jeu :

- le taux de dépôt dans les compartiments de l'appareil respiratoire ;
- la pénétration directe des particules dans les cellules cibles ;
- la rétention qui dépend de la dissolution et de la clairance mécanique des particules ;
- la fixation des métaux par des protéines de transport les masquant à leurs cibles éventuelles et notamment les métallothionéines inductibles.

Le dépôt chez l'animal est différent du dépôt chez l'homme. Par contre les différences entre hamster et rat sont minimes, entre 0,5 et 2 micromètres MMAD (diamètre massique médian aérodynamique) une valeur de dépôt alvéolaire de 10 % est probable, plus faible que chez l'homme, surtout après respiration buccale, les dépôts bronchiques sont du même ordre de grandeur, voire plus élevés, chez le hamster et le rat. Le larynx chez l'homme joue le rôle d'un impacteur équivalent aux voies nasales lors de la respiration buccale.

La clairance particulaire résultant de l'épuration mécanique des voies ciliées est sans doute plus lente en raison des trajets anatomiques chez l'homme que chez le rongeur, pour autant que l'on puisse la mesurer correctement chez le rongeur. Il est clair, par contre, que l'épuration mécanique alvéolaire est beaucoup plus lente chez l'homme que chez les rongeurs et que dans toutes les espèces la clairance mécanique du poumon distal s'exprime en semaines et en mois alors que la clairance bronchique s'exprime en minutes et heures, différent ainsi de 2 ordres de grandeur. Lors d'exposition chronique cette différence se traduira par un équilibre de concentration dans un rapport équivalent.

La solubilisation intervient directement dans le mucus pour le dépôt bronchique et, en milieu alvéolaire, après phagocytose des particules qui est un phénomène rapide, à l'échelle de l'heure. Pendant longtemps, il a été suggéré que si les phases mécaniques de la clairance particulaire dépendaient très étroitement de l'espèce, la dissolution intralysosomiale en était par contre indépendante. Une étude à l'échelon européen a été conduite pour apprécier la solubilisation de particules d'oxyde de cobalt chez 7 espèces incluant l'homme, les résultats ont montré de réelles différences, le rat étant le plus éloigné de l'homme avec une solubilisation 2 à 3 fois plus rapide (Kreyling 1989). Cette observation ne peut être toutefois généralisée, nous n'avons pas observé de différence nette pour la dissolution du beryllium entre le babouin et le rat par exemple.

Les mécanismes physiologiques qui contrôlent les différences d'espèce importantes pour la clairance ne sont pas connus. Il n'a pas été noté de différences entre le babouin et le rat pour le pH intra-lysosomal. Il est vraisemblable que les réactions enzymatiques qui conditionnent la précipitation d'espèces insolubles, comme les phosphates et la liaison avec des ligands protéiques et de petites molécules, sont la clef de ces différences. Pour l'induction de cancer on peut prévoir que la spéciation au niveau des cellules cibles et notamment l'importance du rôle des transporteurs protéiques est probablement une des voies les plus prometteuses à explorer.

Ces mécanismes de base peuvent en outre être compliqués par une pathologie inflammatoire ou dégénérative chronique, soit à distance, soit au niveau alvéolaire induite par le toxique. Il faut en particulier se rappeler que le rat âgé est atteint spontanément (dans de très nombreuses souches usuelles) d'une néphrite chronique progressive du rat d'élevage et dont il n'existe pas de contre-partie dans d'autres espèces (Gray 1986). Les conséquences sur le métabolisme des métaux et de leur transporteurs ne sont pas connues. Il est par contre tout à fait clair que la majorité des tumeurs sera observée, chez le rongeur d'expérience, quasi exclusivement chez l'animal âgé.

Apprécier la différence de sensibilité globale aux cancers broncho-pulmonaires chez le rat et chez l'homme est difficile. La toxicocinétique du cancérogène inhalé et la sensibilité tissulaire contribuent ensemble, de façon inextricable, aux différences possibles de relations exposition-effet entre les espèces. Par ailleurs, il est impossible, à partir des données épidémiologiques, de dégager une relation quantitative entre le niveau d'exposition aux métaux et l'incidence de cancer chez l'homme.

Une manière détournée est de comparer la réponse des deux espèces à un cancérogène génotoxique physique, indépendant du métabolisme, et distribué de façon homogène dans le volume pulmonaire. Les données existent pour l'irradiation (Masse 1990). Une estimation pour le risque total de 15 cancers du poumon en excès pour 1000 personnes exposées à 1 Gray parmi les survivants de Hiroshima et Nagasaki est sans doute compatible avec un excès de 20 cancers pour 1000 rats Sprague Dawley exposés à la même dose de rayonnements gamma à fort débit de dose, de la même manière, la sensibilité du rat et du mineur d'uranium sont comparables pour une exposition identique au radon. Il faut noter que dans les deux cas les tumeurs apparaissent dans les tissus cibles caractéristiques, bronchiques chez l'homme en majorité, bronchiolaires chez le rat.

Le biais essentiel est que la majorité des tumeurs chez l'homme apparaît chez des fumeurs dont le risque relatif est jusqu'à 4 fois supérieur aux non fumeurs. Des données obtenues chez le rat exposé à la fumée de cigarette indiquent un effet d'amplification de l'induction de tumeurs pulmonaires radio-induites par le tabac atteignant un facteur 4. En matière de sensibilité globale le rat est sans doute 4 à 5 fois plus sensible que l'homme pour une quantité comparable de lésions de l'ADN (cassures de chaînes, altérations des bases et des sucres, pontages) dans les tissus cibles. Les autres espèces sont moins connues. La souris BALB/c femelle semble avoir une sensibilité assez comparable au rat avec une dose

doublante à environ 1 Gy. Le hamster est connu pour une résistance notoire à l'irradiation par inhalation de radon, il développe cependant des tumeurs si le polonium, qui est l'agent essentiel de l'effet du radon chez l'homme et le rat, est injecté par voie intratrachéale.

La différence la plus évidente entre le rat (et le hamster, la souris, le chien...) et l'homme est la localisation de ces tumeurs quelle que soit la voie d'administration à l'exclusion du pellet bronchique : pratiquement toutes les tumeurs sont très distales chez l'animal, sans relation avec les axes bronchiques, dans les territoires de rétention prolongée des particules peu solubles, alors qu'elles sont, chez l'homme, en très grande majorité bronchiques, dans les voies de conduction ciliées, rapidement épurées des particules déposées sur l'escalator mucociliaire.

Cette caractéristique est capitale pour les cancérogènes de contact, dans la mesure où l'extrapolation à l'homme d'un effet observé chez l'animal compare deux tissus cibles anatomiquement différents mais conduisant à des tumeurs semblables : le tissu bronchique humain, les tissus bronchioalvéolaires chez le rat. La probabilité pour un cancérogène inhalé, de pénétrer, à l'état particulaire, le pneumocyte 11 progéniteur des tumeurs alvéolaires et la cellule de Clara, cellule non ciliée, progénitrice de la bronchiole distale et de ses tumeurs chez le rat est à l'évidence fréquente devant la probabilité de pénétrer les cellules de la bronche proximale ciliée et couverte de mucus.

Ce sont les jeunes cellules à mucus, éventuellement les cellules basales qui sont les progéniteurs les plus probables des cancers bronchiques humains. La pénétration de particules y est possible et a été observée chez le primate empoussiéré mais c'est une observation exceptionnelle dans des conditions de surcharge coniotique massive. Revenons au cadmium, comme il n'est pas démontré que les formes biologiques circulantes du métal puissent contribuer à l'atteinte de la cible, la concentration du métal impliquée dans un effet cancérogène bronchique chez l'homme doit se limiter à la fraction pénétrée et retenue dans l'épithélium bronchique, à partir de la fraction soluble déposée sur le mucus.

Plusieurs ordres de grandeur peuvent ainsi séparer les taux d'induction de cancers entre le rat et l'homme pour une même exposition à un cancérogène comme le cadmium ne nécessitant pas d'activation métabolique. En outre, l'absence de réponse chez la souris exposée au cadmium par aérosol peut difficilement s'expliquer par une importante différence de susceptibilité à l'induction. Il paraît donc vraisemblable qu'un facteur déterminant, lié à la biodisponibilité dans les tissus cibles, est à rechercher lorsque l'extrapolation à l'homme est proposée. C'est un

élément de la décision de l'expert même si la tradition dominante veut que l'on distingue radicalement la propriété intrinsèque (identification de risque) de l'évaluation des conséquences pour l'homme (évaluation de risque).

Conclusion

Bien que la plupart des instances chargées de l'identification des risques se refusent à entrer dans le processus de leur évaluation, nécessaire à leur gestion, des limites d'exposition doivent être définies à partir du moment où le risque est identifié. L'une des raisons importantes de cette réticence est la difficulté de définir des expositions acceptables, lorsqu'il n'existe pas de seuil théorique à l'action du toxique, et que la gravité du détriment encouru par un individu n'est pas liée niveau de l'exposition. De ce point de vue, les métaux posent un problème évident : certains exercent incontestablement un effet cancérogène dans différents protocoles expérimentaux et certains, comme le chrome le nickel et l'arsenic, sont directement impliqués, au travers de certains procédés industriels, dans des cancers chez l'homme ; d'autres comme le fer, le cadmium, le plomb, le béryllium sont suspectés sans qu'un consensus épidémiologique puisse être retenu, même si différents organismes ont déjà choisi de les inscrire dans la liste des cancérogènes avérés, au moins après inhalation.

Face à ces cancérogènes naturels, l'expert affronte une situation difficile : il est impossible de bannir un élément de l'environnement de l'homme, il faut le maintenir à un niveau acceptable, en fonction du risque potentiel qu'il présente et de critères d'acceptabilité. L'expérimentation animale est, en pratique, la seule source de données quantifiées à partir desquelles une réglementation peut être proposée pour gérer le risque cancérogène potentiel. En conséquence, c'est moins la recherche du protocole le plus sensible : injection dans des sites privilégiés, interventions invasives, protocoles de cocarcinogénèse, souches animales particulières... que les rapports entre potentiel de cancérisation et toxicocinétique qui doivent faire l'objet de l'attention la plus vigilante de la part du toxicologue. Faute de quoi, il y a risque illimité de banaliser le classement des substances dans un groupe 2 (« Possibles cancérogènes pour l'homme »), qui pourrait fort bien contenir toute la classification périodique des éléments et leurs diverses combinaisons.

La solution raisonnable est, probablement, de prendre en compte, en priorité par rapport au risque cancérogène, les éléments évidents de la toxicité des métaux, avérés par l'épidémiologie, dans les conditions d'expositions les plus faibles : néphrotoxicité du cadmium, immunotoxicité du

beryllium, neurotoxicité du plomb... Les données acquises par l'étude de la pathologie de la reproduction et du développement induites par les métaux peuvent par ailleurs constituer une base efficace pour la réglementation, dans la mesure où l'embryon le jeune et les tissus germinaux se révèlent, en général, particulièrement vulnérables aux intoxications métalliques.

Bibliographie

- AMES B. N., MAGAW R., GOLD L.S. Ranking possible carcinogenic hazards. *Science*, 236, 271, 1987.
- Directive de la Commission du 1^{er} mars 1991, JO des Communautés Européennes du 8.07.1991, N° L180/1.
- GRAY J. Chronic Progressive Nephrosis, Rat. In *Urinary System, Monographs on Pathology of Laboratory Animals*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo 1986, 174.
- KAZANTZIS G., BLANKS R. G, SULLIVAN K. R. Is cadmium a human carcinogen ? Cadmium in the

human environment, toxicity and carcinogenicity. Nordberg Herber and Alessio eds, IARC scientific Publication N° 118, 435, 1992.

- KREYLING W. G., ANDRÉ S., COLLIER C. G., FERRON G. A., MÉTIVIER H., SCHUMANN G. Interspecies comparison of lung clearance after inhalation of monodisperse solid cobalt oxide particles. *J. Aerosol Sci.*, 1989, Vol. 20, N° 8, 1317-1320.
- MASSE R. The value of animal experiments for predicting human lung cancer induced by certain metals especially cadmium. In *Cadmium 89. Proc. Sixth Int. Conf.*, Paris, Cadmium Association 16, 1990.
- ROE F. J. C. Testing for carcinogenicity and the problem of pseudo-carcinogenicity. *Nature*, 303, 657, 1983.
- ROE F. J. C. Toxicity testing : some principles and some pitfalls in histopathological evaluation. *Human Toxicol.*, 7, 405, 1988.
- SANDERS C. L, CANNON W. C., POWERS G. J. Lung carcinogenesis induced by high fired oxides of beryllium and plutonium *Health Phys.*, 35, 193, 1978.
- WAALKES M. P., REHM S. Carcinogenicity of oral cadmium in the male Wistar (WF/NCR) rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 19, 512, 1992.