

**L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE**  
**L'ACADEMIE DES SCIENCES – INSTITUT DE France**  
**LE CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (OMS – Lyon)**  
**LA FEDERATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER**  
avec le concours de l'INSTITUT NATIONAL DU CANCER  
et de l'INSTITUT NATIONAL DE VEILLE SANITAIRE

# **LES CAUSES DU CANCER**

## **EN FRANCE**

---



### **RAPPORT**



### **VERSION ABREGEE**

*Comme le rapport sur les causes du cancer est long (275 pages), très technique et écrit en anglais, il est apparu utile d'en préparer une version abrégée plus accessible. Cette version ne comporte pas de bibliographie car celle-ci, de plusieurs centaines de références, se trouve dans la version intégrale. L'objet de cette version abrégée est de permettre aux non-spécialistes de prendre connaissance de ce travail, en espérant que ceux qui désirent des informations plus complètes iront les chercher dans la version intégrale. Celle-ci est disponible sur les sites*

**Ce rapport a été rédigé par :**

**Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)**

P. Autier, P. Boffetta, M. Boniol, P. Boyle (Président), J. Ferlay

**L'Académie Nationale de Médecine**

A. Aurengo, R. Masse, G. de Thé

**L'Académie Nationale des Sciences**

R. Monier, M. Tubiana (Co-Président), A.J. Valleron

**La Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC)**

C. Hill

Avec le concours de :

**Institut National du Cancer (INCa)**

**Institut de Veille Sanitaire (InVS)**

**Relecteurs**

*Nationaux*

*Pour la totalité du rapport :* J. Bénichou (Université de Rouen), J. Estève (Hospices Civils de Lyon)

*Pour des parties spécifiques du rapport :* M. Goldberg (Inserm) pour la section sur les expositions professionnelles ; H. Sancho-Garnier (Université de Montpellier) pour la section sur les rayons ultraviolets ; G. Orth (Institut Pasteur) pour la section sur les agents infectieux ; H. Rochefort (Inserm) et C. Sureau (Académie de Médecine) pour la section sur l'hormonothérapie et la contraception orale ; P. Bougnoux (Inserm) pour la sous-section sur la nutrition ; D. Zmirou-Navier (Inserm) pour la sous-section sur la pollution de l'air.

*Internationaux*

*Pour la totalité du rapport :* J. Peto (London School of Hygiene and Tropical Medicine), J. Siemiatycki (Université de Montréal).

*Pour des parties spécifiques du rapport :* H. zur Hausen (DKEZ, Heidelberg) pour la section sur les agents infectieux.

**Nous remercions les institutions et les personnalités suivantes pour leur aide dans la collecte et l'interprétation des données :** B. Blondel (Inserm), E. Cardis (IARC), D. Costagliola (Inserm), F. de Vathaire (Inserm), S. Franceschi (IARC), S. Gandini (Istituto Europeo di Oncologia, Milan), E. Imbernon (Département de Santé-Travail de l'InVS), E. Jouglu (CepiDc-Inserm), G. Launoy (Registre des Cancers du Calvados), H. Léridon (INED), P. Mullie (Jules Bordet Institute, Bruxelles), A. Rannou (IRSN), L. Toulemon (INED), W. Zatonski (Marie Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center, Varsovie).

**Correspondance :**

Prof. Peter Boyle, Centre International de Recherche sur le Cancer, 150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon. Email : [director@iarc.fr](mailto:director@iarc.fr)

Prof. Maurice Tubiana, Académie Nationale de Médecine, 16 rue Bonaparte, 75005 Paris. Email : [maurice.tubiana@biomedicale.univ-paris5.fr](mailto:maurice.tubiana@biomedicale.univ-paris5.fr)

## RESUME ET CONCLUSIONS

*Le nombre de décès dus au cancer a considérablement augmenté en France, comme dans tous les pays industrialisés depuis le début du XXe siècle, mais de telles comparaisons historiques n'ont de sens que si l'on ramène cette fréquence à un même nombre d'habitants, or la population française a beaucoup augmenté au cours du XXe siècle. De plus, comme la fréquence des cancers croît rapidement avec l'âge (figure A2.1) et que l'espérance de vie a considérablement augmenté au cours du XXe siècle, il en résulte un accroissement considérable de la proportion de décès dus au cancer. Il faut donc examiner la fréquence dans chaque tranche d'âge ou, ce qui est plus simple, considérer une population dans laquelle la proportion d'habitants dans chaque tranche d'âge serait restée constante. Après avoir fait ces deux standardisations, on constate que la mortalité par cancer a diminué régulièrement chez les femmes depuis 1950 (de -24% entre 1950 et 2004), alors que chez les hommes elle a augmenté jusqu'en 1985 (de +47% de 1950 à 1985), puis a diminué de 21% de 1986 à 2004 (figure A2.2). Pour les deux sexes réunis, elle a baissé de 13% depuis 1968.*

*Cette évolution globale recouvre des variations importantes selon le type de cancer et le sexe (figures A2.3 à A2.6). Par exemple, le cancer de l'estomac était la principale cause de mortalité par cancer en 1950 et sa mortalité a été divisée par cinq depuis. Inversement, celle du cancer du poumon chez les hommes a augmenté jusqu'en 1985 puis a diminué depuis 1990 en fonction de l'évolution du tabagisme, avec un décalage de quelques années. Chez les non fumeurs, l'incidence du cancer du poumon est restée stable malgré les variations de la pollution atmosphérique jusqu'au début des années 80. Chez les femmes, après être restée longtemps stable, l'incidence du cancer du poumon a augmenté rapidement depuis la fin des années 1960 au moment où la pollution de l'air diminuait, à cause de l'augmentation du tabagisme féminin.*

*L'accroissement de l'incidence globale des cancers depuis 1980 est, pour la plus grande part, dû au perfectionnement des méthodes diagnostiques et au dépistage qui décèlent des petits cancers très faiblement évolutifs qui auraient pu rester méconnus. Dans les cancers où ce phénomène a le plus joué, l'incidence a augmenté brutalement, tandis que la mortalité restait stable ou diminuait à cause des progrès thérapeutiques (c'est le cas des cancers du sein, de la prostate et de la thyroïde). Pour d'autres cancers, incidence et mortalité ont évolué parallèlement. En général, la mortalité est un indicateur plus fiable que l'incidence pour évaluer l'importance des cancers dans une population.*

*Les causes des variations de l'incidence et de la mortalité ont été identifiées dans la plupart des cas, sauf pour deux cancers dont l'augmentation n'a pas, en l'état actuel de nos connaissances, de cause établie : les cancers du testicule et les lymphomes non Hodgkiniens (LNH). Cependant, l'incidence de ces cancers paraît actuellement stabilisée et leur mortalité diminuée.*

### **Problèmes méthodologiques**

*La prévention du cancer repose sur l'identification de ses causes. C'est l'objet de ce rapport. Cette tâche est difficile car si de nombreuses études sont effectuées chaque année dans le monde, beaucoup de résultats sont contradictoires ou discutables, tantôt parce que la méthodologie n'a pas écarté certaines sources d'erreur, tantôt parce que le nombre des sujets étudiés a été trop petit donc la puissance statistique insuffisante, ce qui entraîne des fluctuations statistiques aléatoires qui ont fait croire, à tort, à une augmentation ou à une diminution (rappelons qu'un résultat est qualifié de significatif s'il a moins de cinq chances sur cent d'être observé sous l'effet du hasard. Il faut donc s'attendre en l'absence d'effet à ce qu'une étude sur vingt paraisse significative simplement du fait des fluctuations statistiques). Il s'ajoute à cela un biais de publication car les résultats significatifs sont plus volontiers publiés que ceux qui ne le sont pas. Enfin, l'interprétation des résultats et le crédit qu'on leur accorde sont souvent entachés de facteurs subjectifs. Aussi faut-il analyser avec une extrême rigueur les données épidémiologiques sans se laisser influencer par des résultats incertains ou par les croyances du public. C'est pourquoi dans ce rapport nous n'avons pris en compte que les données solidement établies, si possible fondées sur de larges méta-analyses ou des jugements de groupes d'experts internationaux, tout en examinant les diverses hypothèses dans la discussion.*

### **Les causes avérées**

*Ce rapport confirme qu'en France (comme dans tous les pays industriels et la majorité des pays en*

voie de développement) le tabac reste, à l'orée du XXI<sup>e</sup> siècle, la principale cause de cancer (29 000 décès, soit 33,5% des décès par cancer chez l'homme, 5 500 décès, soit 10% des décès par cancer chez la femme). La lutte contre le tabac, malgré les progrès effectués, reste prioritaire. L'alcool est à l'origine d'environ 9% des décès par cancer chez l'homme et 3% chez la femme. Ainsi, malgré les efforts effectués, tabac et alcool restent à l'origine de 28% des décès par cancer. L'excès de poids et l'insuffisance d'exercice physique causent environ 2% des cancers chez l'homme et 5,5% chez la femme. Les expositions professionnelles sont à l'origine de 3,7% des cancers chez l'homme et de 0,5% chez la femme. Ce pourcentage a tendance à diminuer dans les pays industrialisés grâce, notamment, à une meilleure hygiène du travail. Les chiffres trouvés pour la France sont voisins de ceux rapportés au Royaume-Uni.

Contrairement à certaines allégations, la proportion de cancers liés à la pollution de l'eau, de l'air et de l'alimentation est faible en France, de l'ordre de 0,5%, elle pourrait atteindre 0,85% si les effets de la pollution de l'air atmosphérique étaient confirmés ; cette dernière valeur serait proche de l'estimation faite au Royaume-Uni. Les recherches doivent se poursuivre et les efforts pour lutter contre la pollution doivent continuer, notamment pour l'air atmosphérique, d'autant que celle-ci a, par ailleurs, des effets nocifs sur les systèmes respiratoire et cardio-vasculaire.

Chez les femmes, les traitements hormonaux de la ménopause sont à l'origine d'environ 2% des décès par cancer (essentiellement cancers du sein et de l'ovaire) ; ceci invite à limiter les indications et la durée de ces traitements. L'exposition prolongée aux rayons solaires cause environ 1% des décès par cancer dans les deux sexes.

On considère généralement que l'alimentation a une influence majeure sur le risque de cancer, cependant l'effet des facteurs nutritionnels spécifiques, tels que la teneur en fibres des aliments, la quantité de fruits et légumes ingérée, n'a pas été confirmée par les dernières enquêtes épidémiologiques. De même, celles-ci suggèrent que la consommation de viande rouge et de charcuterie n'accroissent que modérément les risques de cancer du colon-rectum (RR = 1,3). Cependant, ces études ont été effectuées sur des adultes ; le rapport souligne la nécessité de poursuivre les recherches, car il est plausible que l'alimentation de l'enfant, de l'adolescent et même de la mère pendant la gestation, puissent influencer l'incidence des cancers à l'âge adulte. De plus, même si l'effet bénéfique d'une alimentation riche en fruits et légumes pour le risque de cancer n'est pas établi, il ne faut pas mettre en cause les conseils alimentaires donnés dans ce domaine car ils restent valables pour la prévention des maladies cardiovasculaires et du diabète.

L'influence sur la fréquence des cancers de la richesse en calories de l'alimentation a été constatée chez les animaux d'expérience, elle mérite des investigations plus approfondies chez l'homme car elle pourrait expliquer les différences d'incidence de certains cancers entre pays en développement et pays développés.

Il existe au cours de la cancérogenèse de nombreuses interactions entre différents agents cancérogènes (tabac-alcool, tabac-radon, virus hépatite B et aflatoxine, etc...). Il en existe aussi entre agents cancérogènes exogènes et endogènes. Peut-on arguer de ces interactions pour supposer un rôle de la pollution ? Ceci est concevable si l'agent polluant a un pouvoir cancérogène même faible, donc pour certains polluants atmosphériques qui pourraient accroître les effets du tabac ; cependant, les études épidémiologiques, sans exclure cette éventualité, montrent que cette interaction n'aurait qu'un impact limité, même pour les cancers du poumon. Par contre, quand les agents polluants n'ont pas d'effet cancérogène établi (par exemple, nitrates, pesticides, etc.), cette hypothèse apparaît très peu vraisemblable.

### **Les causes hypothétiques**

De nombreux agents physiques, chimiques ou biologiques ont été suspectés d'être à l'origine de cancers, sans que leur éventuelle cancérogénicité ait été prouvée, souvent malgré des études épidémiologiques de grande ampleur. Cette absence de preuve peut avoir plusieurs origines, parfois intriquées :

- le facteur considéré n'est en réalité pas cancérogène et a été suspecté comme tel à la suite d'une

*étude où son effet était statistiquement significatif simplement par hasard (ce qui se produit pour 1 test statistique sur 20) ; ceci montre la nécessité d'études multiples et l'intérêt des méta-analyses.*

- *le facteur considéré est cancérigène, mais avec un risque relatif trop faible pour pouvoir être mis en évidence statistiquement dans les études épidémiologiques, ce qui pose la question de sa signification en termes de santé publique ;*
- *la cancérogénicité du facteur considéré est avérée à forte dose mais l'efficacité des défenses de l'organisme contre les agents cancérogènes est plus grande après des faibles doses qu'après des fortes doses et les mécanismes de défense peuvent être différents, ce qui pose le problème de l'extrapolation des facteurs de risque trouvés à fortes doses vers le domaine des faibles doses. Par exemple, en ce qui concerne les faibles doses de rayonnements ionisants, le rapport rappelle la controverse en cours sur la forme de la relation qui lie la dose absorbée par les tissus au risque de cancer radioinduit ;*
- *les études épidémiologiques disponibles n'ont pas pris en compte de manière satisfaisante l'exposition à des facteurs de confusion parfois majeurs (le tabagisme par exemple) susceptibles de fausser les conclusions. Dans le cas du radon, par exemple, des incertitudes sur l'exposition au tabagisme laissent planer un doute sur l'effet des faibles concentrations ;*
- *aucun mécanisme biologique pouvant expliquer la cancérogénicité n'a été mis en évidence chez l'homme, l'animal d'expérience ou des cultures cellulaires ; de plus il n'y a pas de relation dose-effet*
- *les différentes études sont contradictoires et non reproductibles.*

*Ces exemples soulignent la nécessité d'analyses critiques des données disponibles, préférentiellement par des groupes d'experts internationaux.*

*Dans ce cadre, les facteurs suivants ont été analysés dans le rapport, avec la conclusion que, dans l'état actuel de nos connaissances, ils ne pouvaient pas être considérés comme des cancérogènes avérés : habitat proche de sources de pollution (industrielles, dépôts de déchets, incinérateurs), dioxines, rayonnements non ionisants autres que les UV, téléphones portables, antennes de téléphonie mobile. Dans d'autres cas, par exemple l'arsenic de l'eau de boisson, l'effet est trop petit pour être quantifié ; ou les incertitudes sont trop grandes pour que l'effet puisse être quantifié (faible dose de rayonnements ionisants).*

### **Les causes de cancer inconnues**

*Quelle est la cause des cancers non liés aux facteurs cancérogènes avérés étudiés dans ce rapport ? Chez les personnes n'ayant jamais fumé (des deux sexes), aucun facteur de risque lié au mode de vie ou à l'environnement n'a encore été scientifiquement établi pour 85% des cancers. Plusieurs explications sont possibles :*

- *Des cancers peuvent naître et se développer sans intervention de facteurs exogènes. En effet, des erreurs peuvent survenir au cours de la synthèse de l'ADN et de la mitose, pouvant causer des mutations, délétions, réarrangements chromosomiques. Aussi, le niveau de prolifération cellulaire a une influence considérable sur le risque de cancer. On a parfois considéré que la proportion de cancer due aux facteurs intrinsèques était celle observée dans les pays où la fréquence de ce cancer est la plus basse. Ce raisonnement est contestable. Par exemple, la fréquence des cancers du sein est très basse dans certains pays où le régime alimentaire est sous-optimal (hypocalorique, pauvre en protéines) et où les grossesses restent précoces et nombreuses ; ces chiffres ne peuvent pas constituer une référence valable dans les pays occidentaux où l'alimentation est riche et abondante et où, de ce fait, la quantité d'hormone sécrétée plus grande. C'est plutôt cancer par cancer qu'il faut rechercher quelle est la proportion de cancers d'origine endogène dans les pays industrialisés ;*
- *l'impact de certains facteurs semble notablement sous-évalué, notamment les infections (virus, bactéries et conséquences inflammatoires des infections) et la nutrition ;*
- *plusieurs agents cancérogènes qui isolés ont peu d'efficacité pourraient avoir un effet quand ils sont administrés à certaines périodes de la vie ou conjugués à d'autres ;*
- *à côté des grands facteurs héréditaires qui affectent la réparation de l'ADN ou les autres systèmes*

*de sauvegarde du génome, d'autres facteurs épigénétiques ou génétiques tels certains polymorphismes du génome peuvent accroître la fréquence de certains cancers. Cependant, à l'échelle d'une population, cette influence est déjà prise en compte puisque les enquêtes épidémiologiques portent sur une population où ces facteurs et polymorphismes sont présents.*

*L'origine des grandes différences constatées entre les pays en voie de développement ou le Japon et les pays industrialisés occidentaux (notamment pour les cancers du sein et du colon-rectum) sort du champ de ce rapport, mais nos résultats montrent que ces études devraient être approfondies. Par exemple, la fréquence des cancers du colon-rectum chez les migrants devient, en une ou deux générations, égale à celle des pays d'accueil, ce qui exclut le rôle de facteurs héréditaires. Dans les pays où le mode de vie s'est occidentalisé (Singapour par exemple), on observe la même évolution. L'occidentalisation du mode de vie s'accompagne d'autres changements qui semblent être d'origine hormonale : un accroissement considérable de la taille, (en France 10 à 15 cm depuis 1938) et de la pointure des chaussures, la baisse de l'âge aux premières règles (en France, celles-ci surviennent environ deux ans plus tôt qu'en 1950). Il est plausible d'évoquer la stimulation du rythme de prolifération cellulaire par les hormones ou des nutriments contenus dans l'alimentation de type occidental ou à la plus grande richesse en calories de l'alimentation des enfants et des femmes enceintes, ce qui expliquerait la corrélation qui a été rapportée entre la taille des nouveaux nés et le risque de cancer du sein à l'âge adulte.*

### **La nécessité de recherches**

*Il est classique de distinguer deux types d'agents cancérigènes : ceux causant l'initiation cellulaire (agents mutagènes) et ceux responsables de la promotion. L'épidémiologie montre que les agents non ou très faiblement mutagènes (alcool, hormones, amiante, etc....) sont très souvent incriminés dans la cancérogenèse chez l'homme, surtout sachant que le tabac est un agent de mutation mais aussi de promotion (par irritation, inflammation), ce qui explique la baisse rapide de l'incidence des cancers du poumon après arrêt du tabac. Tout agent altérant la signalisation intercellulaire (par exemple en perturbant les communications intercellulaires : ester de phorbol, corps étranger) peut constituer un agent de promotion pour des cellules initiées par des mécanismes endogènes. Le rôle prééminent de la promotion montre qu'il faut être prudent avant d'estimer les risques des faibles doses par extrapolation à partir des effets cancérigènes constatés après une exposition à forte dose, d'autant qu'un agent uniquement mutagène à faible dose devient à forte dose agent de promotion en causant la mort d'une proportion élevée de cellules et en provoquant une prolifération cellulaire compensatrice. L'étude pour chaque agent cancérigène de la relation dose-effet est indispensable afin d'éviter des inquiétudes injustifiées. Les recherches doivent être particulièrement développées dans les domaines qui peuvent faire progresser la prévention des cancers : le rôle des agents infectieux, celui de la nutrition notamment pendant l'enfance, l'effet des stress oxydatifs et des phénomènes inflammatoires pendant la cancérogenèse.*

*Les données de ce rapport sur les fractions attribuables aux différents facteurs de risque peuvent aider les décideurs, mais ceux-ci doivent aussi prendre en compte les bénéfices éventuels des facteurs de risque quand ceux-ci en ont. Par ailleurs, une attitude de prudence pourrait amener à agir en situation d'incertitude, mais il faudrait alors préciser que les actions entreprises n'impliquent pas que les facteurs de risque soient considérés comme avérés.*

**Au total**, ce rapport confirme l'extrême importance de quelques facteurs liés aux comportements individuels contre lesquels la prévention peut être très efficace. Il met aussi en lumière l'insuffisance de nos connaissances, il montre la nécessité d'études fondamentales et épidémiologiques et illustre la nécessité d'approches comportant une coopération étroite entre biologistes, épidémiologistes et cliniciens.

## A INTRODUCTION

---

### A1 OBJECTIFS ET METHODOLOGIE

En 1981, deux épidémiologistes, Richard Doll et Richard Peto ont estimé la contribution des différents facteurs de risque à l'origine des décès par cancer aux Etats-Unis. Par exemple, la contribution de l'alimentation était estimée à 35%, mais avec une fourchette allant de 10% à 70%, ce qui montre l'insuffisance des connaissances à cette époque. Néanmoins, leur publication est restée une référence fondamentale et a été, d'ailleurs, révisée périodiquement par ses auteurs.

Depuis cette date, une énorme masse de données épidémiologiques s'est accumulée, de nombreuses études rétrospectives cas-témoins et de grandes enquêtes prospectives sur des cohortes comprenant parfois plusieurs centaines de milliers de sujets ont été effectuées. Quelques tentatives ont été faites récemment pour estimer le pourcentage de cancers attribuables aux différents facteurs de risque.

Au cours de ces dernières années, l'augmentation du nombre de cas de cancer en France a fait surgir des controverses concernant la validité de ces estimations : i) de nouveaux facteurs de risque apparaissent tandis que d'autres diminuent d'importance ; ii) il est difficile d'extrapoler d'une région du monde à l'autre, et en particulier à la France ; iii) les enquêtes épidémiologiques et les recherches expérimentales et cliniques ont apporté beaucoup d'informations nouvelles, parfois contradictoires ; iiiii) Le Centre International de Recherche sur le Cancer (le CIRC) a réalisé un énorme travail fondé sur les analyses critiques de comités d'experts pour distinguer plusieurs catégories de cancérogènes.

Pour ces raisons, le CIRC et les Académies des Sciences et de Médecine françaises avaient indépendamment, en 2005, estimé qu'il était nécessaire d'analyser l'ensemble des données disponibles. Ils ont décidé de le faire conjointement. L'objet de ce travail est double : i) évaluer en se fondant sur des données épidémiologiques fiables et chaque fois que cela était possible sur des méta-analyses, les effets cancérogènes des différents facteurs de risque et, dans les cas nombreux où les données des différentes enquêtes sont discordantes, tenter d'identifier les sources de ces écarts et d'aboutir à une conclusion même provisoire; ii) estimer le nombre de sujets exposés en France à ces facteurs de risque ainsi que l'intensité et la durée de ces expositions. On peut ainsi : i) estimer le nombre de cancers que des actions de prévention permettraient d'éviter, et ii) identifier les domaines où les connaissances sont insuffisantes et où des recherches complémentaires, en France et dans le monde, seraient nécessaires.

Un groupe de travail formé de membres du CIRC, des deux Académies et de la Fédération des Centres de Lutte Contre le Cancer a colligé les données provenant des différents instituts français (INCa, Inserm, Cepi, INVS,) et a noué avec eux des liens de coopération. Il a aussi fait appel à de nombreux experts français et étrangers.

Les méthodes classiques de l'épidémiologie ont été utilisées pour estimer les risques relatifs (RR) et calculer les fractions attribuables (FA). On a procédé, chaque fois que cela était possible, à des comparaisons entre sujets exposés et non exposés. Quand cela était impossible, on a analysé l'impact des variations de l'exposition, (si besoin par des comparaisons historiques) sur l'incidence et la mortalité du type de cancer considéré. La FA est calculée en fonction de la proportion de sujets exposés dans la population.

L'année 2000 a été choisie comme année de référence afin de disposer d'un recul permettant d'obtenir l'ensemble des données utiles. En admettant un délai moyen de quinze ans entre l'exposition à la plupart des facteurs de risques et l'émergence clinique des cancers, l'exposition aux facteurs de risque (tabac, alcool, etc....) a été estimée pour l'année 1985.

## A2 EVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE PAR CANCER EN FRANCE

Les **tableaux A2.1 et A2.2** indiquent l'incidence et la mortalité pour les différents types de cancer ainsi que le rôle des cancérogènes avérés ayant fait l'objet d'une monographie du CIRC (International Agency for Research in Cancer, IARC)

L'incidence est mesurée grâce aux registres départementaux du cancer qui colligent les nouveaux cas diagnostiqués chez les sujets domiciliés dans le département (sous couvert du secret professionnel). Il n'existe, en France, pas de registre national, mais on dispose d'une dizaine de registres du cancer couvrant environ 15% de la population française. Quatre d'entre eux, qui fonctionnent depuis plus de vingt ans et couvrent environ 6% de la population française, ont été particulièrement utilisés pour déterminer le rapport incidence/mortalité. Celui-ci a été utilisé par Remontet et al (2002) pour calculer l'incidence pour l'ensemble de la France pendant la période 1997-2000. Les données de mortalité sont disponibles pour l'ensemble de la France à partir de l'analyse des certificats de décès.

On a compté, en 2002, 278 000 nouveaux cas de cancer et 150 000 décès. Ces chiffres sont très nettement supérieurs à ceux qui étaient observés en 1950 ou même en 1968. Pour interpréter ces variations des risques de cancer en France, il faut tenir compte de :

- 1) l'augmentation du nombre d'habitants en France qui aurait pu provoquer, entre 1968 et 2000, une augmentation de 22% ;
- 2) du vieillissement de la population puisque la fréquence des cancers augmente rapidement avec l'âge au-delà de 45 ans (**figure A2.1**). Pour prendre en compte l'augmentation de la proportion de sujets ayant des âges où l'incidence de cancers est plus élevée, on se réfère à une population standard dans laquelle la proportion de sujets dans chaque tranche d'âge est constante. Il apparaît qu'en raison du vieillissement de la population, l'augmentation de la mortalité de 1968 à 2002 aurait dû être 28%. Au total, l'augmentation aurait donc dû être de  $1,22 \times 1,28$  soit 1,56 (+ 56%) si le taux de mortalité par cancer était resté constant. Elle n'a été que de 38%, il y a donc eu une diminution du taux de mortalité par cancer de 13% [ $1 - (1,56/1,38)$ ] entre 1968 et 2002.

Les **figures A2.2, A2.3 et A2.4** montrent l'évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France chez les hommes et les femmes après standardisation. Il faut noter que les cancers ayant causé des décès en 1950 ont été initiés entre 1930 et 1935, époque à laquelle la France était encore rurale pour la majorité de sa population et où les produits chimiques souvent incriminés aujourd'hui (pesticides, insecticides, gaz d'échappement des voitures, etc...) n'existaient pas et où la pollution due aux transports et d'origine industrielle était très faible ou n'existait pas car la plupart des produits synthétiques aujourd'hui soupçonnés n'étaient pas encore fabriqués. Parallèlement, le tabagisme féminin était alors exceptionnel (quasi nul pendant la guerre). Chez les hommes, le taux de mortalité globale par cancer a augmenté de 1950 à 1985 puis diminué depuis de 21% entre 1985 et 2004. Cette évolution est principalement expliquée par les cancers du poumon et aux autres cancers dus au tabac, dont l'incidence a augmenté jusqu'en 1985 et diminue depuis 1990 et à ceux des voies aérodigestives supérieures (dus à l'association alcool et tabac) dont l'incidence diminue depuis 1980 et dont la mortalité a, en outre, diminué grâce aux progrès thérapeutiques.

Les taux d'incidence, après standardisation, ont augmenté de 1980 à 2000 de 23% chez les hommes et de 20% chez les femmes. Plusieurs facteurs contribuent à cette augmentation :

- 1) *L'introduction de méthodes diagnostiques ultrasensibles* augmente le nombre de cancers détectés et découvre des petits cancers dont le potentiel évolutif est faible, dont le volume aurait pu rester stable pendant de longues périodes et pour certains jusqu'à la mort du sujet. C'est notamment le cas de la mammographie pour le cancer du sein, du dosage du PSA pour celui de la prostate et de l'échographie pour le cancer de la thyroïde. Dans ces cas, l'incidence est augmentée mais pas la mortalité.
- 2) *L'utilisation de nouvelles méthodes diagnostiques peu traumatisantes*: nouvelles techniques d'imagerie médicale (scanner, résonance magnétique) qui permettent le diagnostic de cancers (notamment chez l'enfant et le vieillard) du cerveau, du pancréas, du rein, etc... qui auraient été autrefois méconnus. Des cancers, autrefois étiquetés cancer primitif du foie, sont aujourd'hui



reconnus comme lésions métastatiques car le cancer primitif a pu être diagnostiqué.

- 3) *Changement de classification.* Par exemple, des affections autrefois classées comme leucémies ou maladies de Hodgkin sont aujourd'hui classées comme lymphomes non Hodgkiniens (LNH), ce qui augmente le nombre de cas de LNH. L'augmentation de l'incidence des cancers de la vessie est liée à l'inclusion parmi ces cancers de lésions qui auraient été précédemment considérées comme précancéreuses, ce qui augmente l'incidence de ces cancers sans accroître la mortalité.
- 4) *L'augmentation de l'incidence* peut être aussi due à la prolongation de la vie de malades qui donne à certains cancers le temps d'apparaître. Par exemple, un traitement plus efficace des cirrhoses alcooliques prolonge la vie des malades, ce qui permet à des cancers du foie de se développer sur les tissus cirrhotiques. De même, la prolongation de la vie des malades atteints de silicose donne à des cancers du poumon le temps d'apparaître. La guérison de l'immense majorité des maladies de Hodgkin fait apparaître des cancers causés par les traitements (radiothérapie et chimiothérapie).

### Evolution de l'incidence de quelques cancers

L'incidence et la mortalité du *cancer de l'estomac* ont été divisées par cinq en France depuis 1950, comme dans la plupart des pays industrialisés (**figure A2.3**). Deux facteurs sont généralement invoqués pour expliquer cette évolution : i) une bactérie, l'*helicobacter pylori*, joue un rôle important dans sa genèse ; les antibiotiques en agissant sur la flore gastrique ont eu une influence favorable ; ii) l'usage du réfrigérateur a réduit la consommation de conserves salées et augmenté la consommation de légumes et fruits frais. Remarquons que l'estomac est le viscère le plus exposé aux polluants présents dans les aliments et les boissons.

Chez les femmes, le *cancer du col de l'utérus* était autrefois en France la première cause de mortalité par cancer (il le reste dans beaucoup de pays en développement). Les virus papillomes sont nécessaires à sa survenue, mais ces virus sont très répandus et des co-facteurs (agents de promotion) jouent un rôle majeur (infections gynécologiques, inflammation, tabagisme). L'incidence et la mortalité de ce cancer ont baissé spectaculairement pour deux raisons principales : i) amélioration de l'hygiène gynécologique : diminution de la fréquence des infections et autres sources d'inflammation tels que des avortements et les grossesses ; ii) la pratique du frottis cervico-vaginal qui détecte les cellules anormales provenant de lésions prénéoplasiques, (dyskératose, condylome, etc...) dont le traitement évite l'apparition de cancers. Dans certains pays (Suède, Finlande), ce cancer a quasi-disparu ; en France le résultat est moins satisfaisant (encore 1500 décès/an), ce qui souligne la nécessité d'un effort complémentaire (par généralisation du dépistage et augmentation de son efficacité) et éventuellement la vaccination contre les virus papillomes.

Le *cancer du colon-rectum* touche également les deux sexes et est sur l'ensemble de la population le cancer qui cause le plus de décès après celui du poumon. Son incidence augmente lentement, mais sa mortalité diminue grâce à un diagnostic plus précoce et un traitement plus efficace.

L'incidence des *cancers de la vessie*, dans lequel le tabac joue un rôle causal mais non prédominant, a augmenté, surtout à cause de la prise en compte des papillomes, mais la mortalité est relativement stable.

Chez les femmes, le *cancer du sein* est de beaucoup le plus fréquent. Son incidence a beaucoup augmenté depuis 1985 (en partie à cause du dépistage). Sa mortalité, après avoir augmenté, diminue lentement en France (-1% par an) alors que cette diminution est nettement plus marquée (-2% par an et davantage), par exemple en Espagne, en Grande-Bretagne, aux Etats-Unis et en Suisse. Ceci suggère que des progrès dans la détection précoce et la prise en charge de ce cancer pourraient être faits en France.

L'incidence des cancers du poumon et leur mortalité diminuent chez les hommes depuis 1990, mais continuent à augmenter chez les femmes, ce qui correspond à l'augmentation du tabagisme de 1968 à 2000.

L'incidence du *cancer de la prostate* a été multipliée par 2,5 entre 1985 et 1993 (**figure 2**), alors qu'entre 1989 et 2002 la mortalité de ce cancer a été réduite de 16%. L'augmentation de l'incidence, et peut-être aussi la diminution de la mortalité, sont sans doute dues à l'introduction du dosage du PSA qui permet un diagnostic plus précoce de ce cancer et améliore le suivi post-thérapeutique, mais qui détecte aussi des lésions peu évolutives qui seraient restées ignorées jusqu'au décès du sujet.

Ainsi, l'évolution de l'incidence et de la mortalité de différents types de cancers sont très variables, ce qui souligne la complexité des causes de ces changements et entraîne des difficultés dans l'évaluation des facteurs responsables, mais aussi montre l'erreur que l'on ferait en attribuant les changements temporels à un seul facteur, tel que la pollution. L'estimation de la contribution de chacun des facteurs incriminés doit être fondée sur des données objectives précises et après avoir exclu les sources de biais ou d'imprécision (**tableaux A1.1 et A2.2**).

**Tableau A2.1**

**Incidence et mortalité par cancer en France en 2000. Nb de cas (N) et taux brut années x hommes (%)**

Site	Code	Incidence				Mortalité			
		Hommes		Femmes		Hommes		Femmes	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Sein	C50	-	-	41845	138.5	-	-	10950	36.3
Système nerveux central	C70-72	2697	9.5	2602	8.6	1609	5.6	1290	4.3
Col utérin	C54			3387	11.2	-	-	1463	4.8
Colon-rectum	C18-21	19431	68.1	16826	55.7	8345	29.3	7604	25.2
Corps utérin	C53	-	-	5064	16.8	-	-	1360	4.5
Vésicule biliaire	C23-24	815	2.9	1272	4.2	519	1.8	938	3.1
Maladie d'Hodgkin	C81	736	2.6	631	2.1	168	0.6	117	0.4
Rein	C64	5306	18.6	2987	9.9	1888	6.6	1107	3.7
Larynx	C32	3865	13.6	361	1.2	1702	6.0	149	0.5
Leucémies	C91-95	3609	12.7	2634	8.7	2694	9.4	2352	7.8
Foie	C22	5014	17.6	962	3.2	5019	17.6	1600	5.3
Poumon	C33-34	23152	81.2	4591	15.2	20585	72.2	4246	14.1
Mélanome	C43	3066	10.8	4165	13.8	706	2.5	643	2.1
Mésothéliome	C45	671	2.4	200	0.7	606	2.1	162	0.5
Myélome multiple	C88 C90	1942	6.8	1645	5.4	1352	4.7	1309	4.3
Lymphomes non-hodgkiniens	C82-85 C96	5527	19.4	4381	14.5	2281	8.0	2185	7.2
Oesophage	C15	4040	14.2	928	3.1	3477	12.2	695	2.3
Cavité buccale et pharynx	C00-14	12990	45.6	2398	7.9	3911	13.7	732	2.4
Ovaire	C56	-	-	4488	14.9	-	-	3210	10.6
Pancréas	C25	2701	9.5	2186	7.2	3631	12.7	3205	10.6
Prostate	C61	40309	141.4	-	-	9080	31.8	-	-
Estomac	C16	4520	15.9	2606	8.6	3156	11.1	2011	6.7
Thyroïde	C73	821	2.9	2890	9.6	140	0.5	251	0.8
Vessie	C67	8986	31.5	1785	5.9	3250	11.4	1007	3.3
Autres		10827	38.0	6394	21.2	12618	44.3	8321	27.5
<b>Tous cancers</b>		<b>161025</b>	<b>564.8</b>	<b>117228</b>	<b>388.1</b>	<b>86737</b>	<b>304.2</b>	<b>56907</b>	<b>188.4</b>

**Tableau A2.2**

**Facteurs (autres que le vieillissement) associés à une augmentation de l'incidence de certains cancers en France**

Les facteurs professionnels ne sont pas pris en compte.

Légendes : (+/-) facteur suspecté mais non confirmé être associé au changement de fréquence; (+) facteur en partie associé au changement de fréquence;

(++) facteur associé au changement de fréquence; (+++) facteur fortement associé au changement de fréquence; (+?) or (++) association suspecté

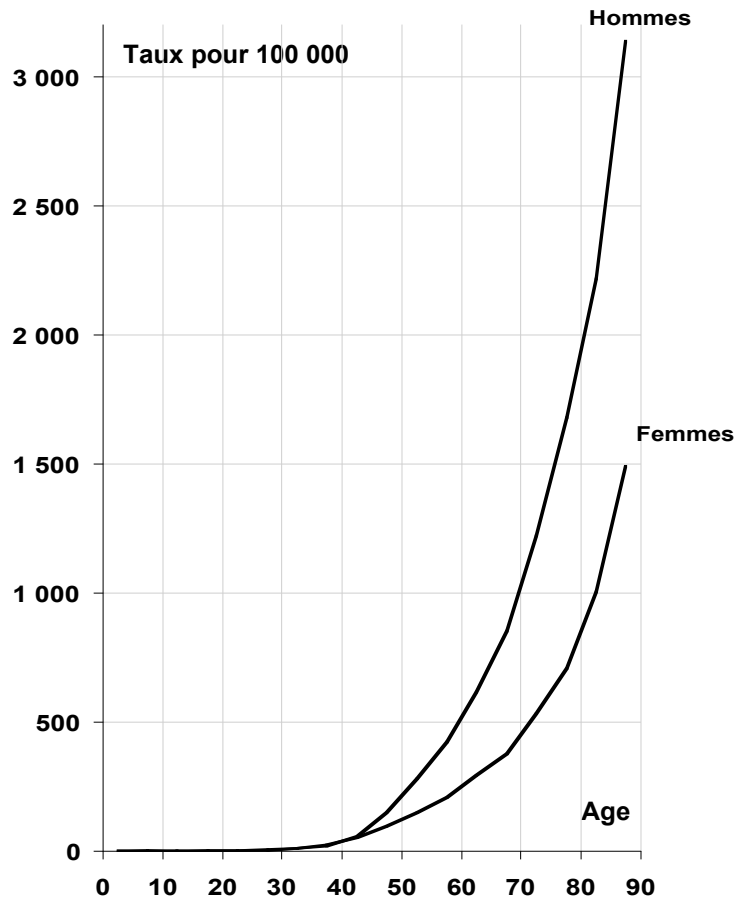
mais non prouvée (?) indique qu'il n'y a pas encore évidence d'un facteur de risque appartenant à la catégorie de facteur de risque

Localisation Cancer	Raisons administratives ou démographiques	Risque compétitif	Changement en méthode diagnostique	Effet dépistage	Changement de Comportement (a)	Facteurs Risque individuel	Facteurs Reproductifs	Facteur infectieux	Polluants air,sol,eau,aliments
Prostate		+	+	+++					
Thyroïde			+++	+++		+/- (b)			
Sein				+++	+	++(c,d)	+		
Colorectal				+	++	++ (d)			
Mélanome cutané				++	+++				
Poumon chez femme		+			+++				+(i)
Mésothéliome		+			++			?	+++ (e)
Tumeur SNC			+++						
Hépatocarcinome		+	+		+			+	
Vessie	+		+						
Myélome multiple	+		+		+			++ ?	
Pancréas			+		+			?	
Cancers de l'enfant	+	+ ? (f)	+			?	++ ? (g)	+?	
Testiculaire					?	?	?	?	?
Lymphome NH	+		+		?	?		++ ?	?
Rein			++		?	?		?	?

(a) ex: tabagisme; alcool; manque d'exercice physique; exposition UV; (b) Radiation; (c) Traitement hormonal; (d) ex: obésité;

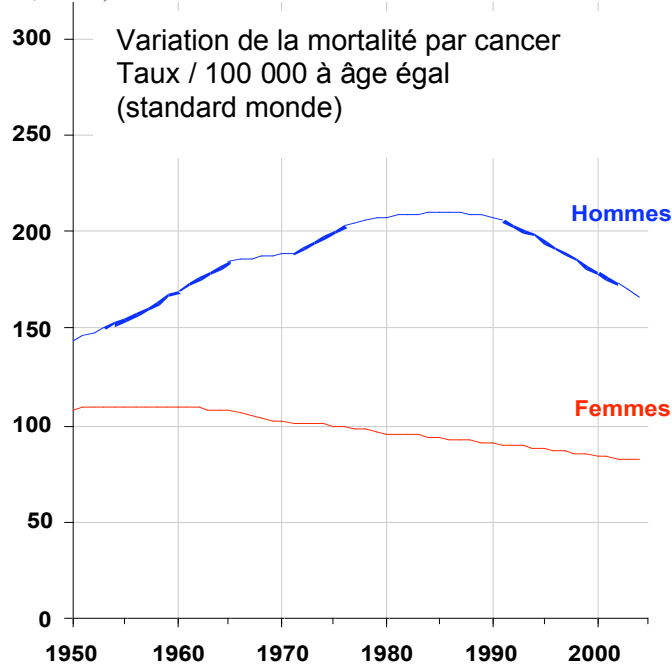
(e) Amiante; (f) Meilleure survie des enfants ayant malformation congénitale; (g) ex: mère âgée; prématurité (1.5-2.4 kg), grande prématurité (<1.5 kg), et poids élevé à la naissance (> 4 kg); (h) Dépistage accidentel pendant examens médicaux; (i) Tabagisme passif.

**Figure A2.1**  
**Mortalité par cancer en fonction de l'âge en France (2004)**

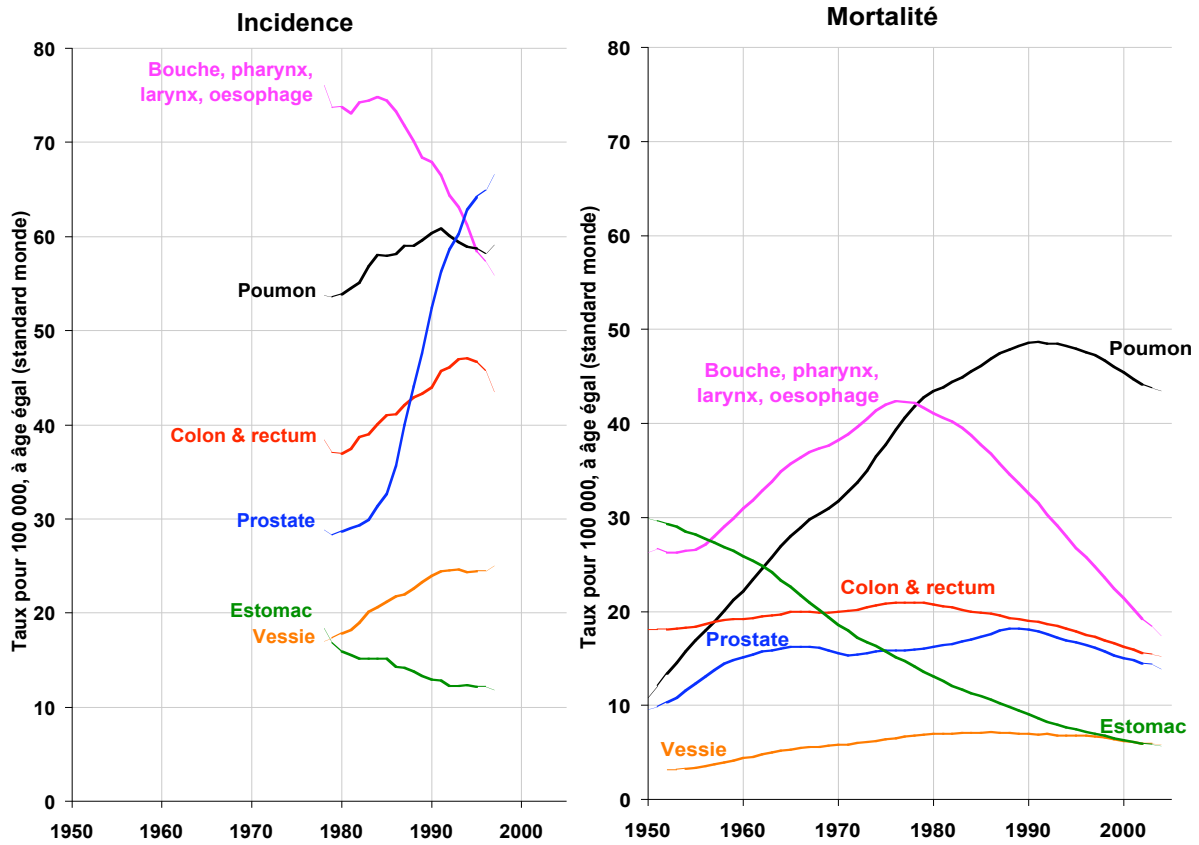


**Figure A2.2**  
**Variation de la mortalité par cancer en France depuis 1950 (après standardisation pour l'âge)**

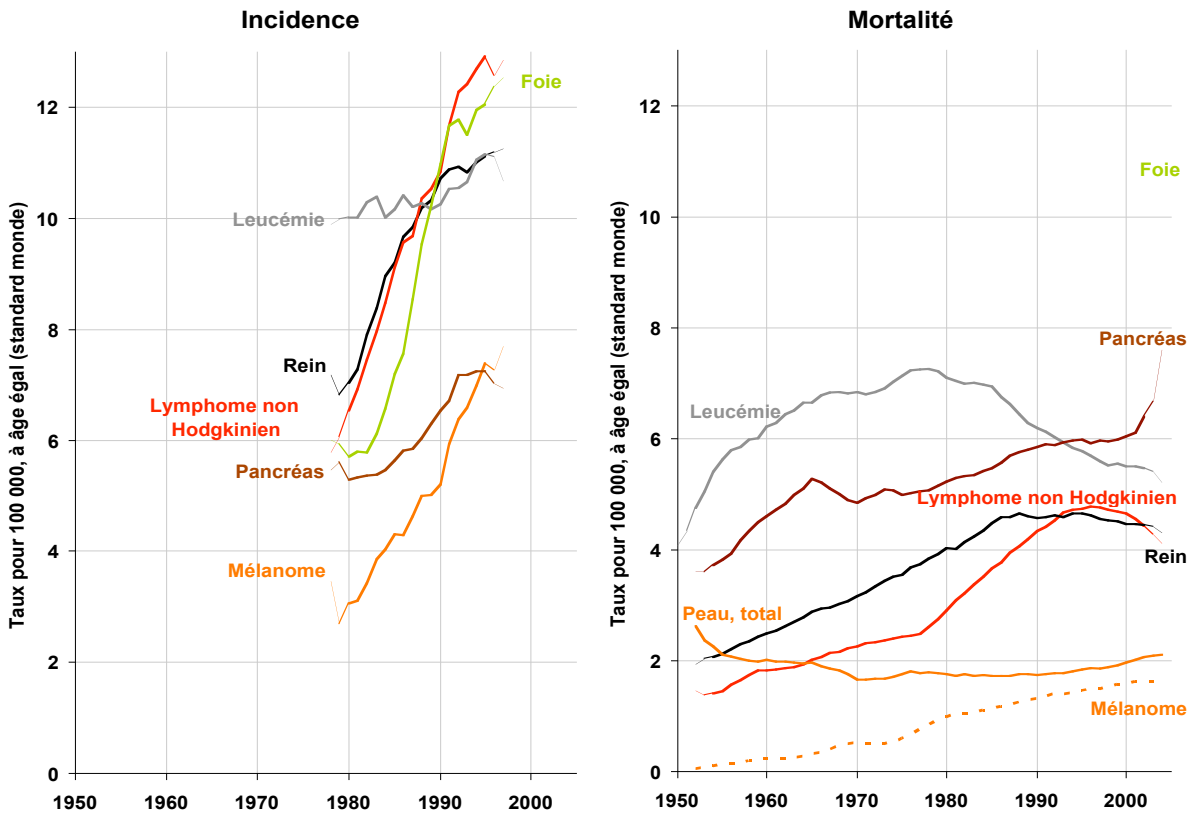
Comme il faut environ 15 à 20 ans entre l'initiation d'un cancer et son émergence clinique, puis quelques années entre cette émergence et le décès, la mortalité en 1950 correspond à des cancers initiés en 1930, soit dans une France encore rurale et peu industrialisée, sans pollution par les innombrables produits chimiques découverts pendant la guerre (plastique, insecticides, etc...)



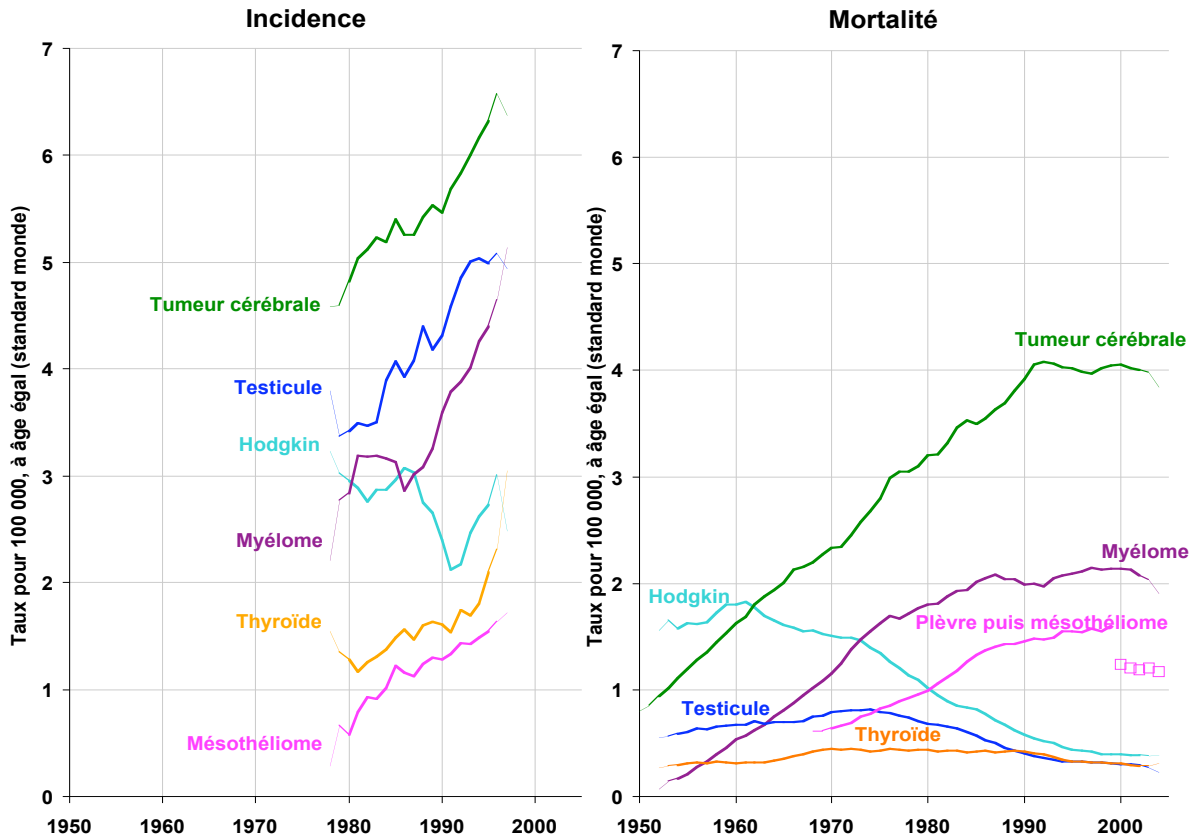
**Figure A2.3**  
**Incidence et mortalité des principaux cancers chez l'homme**



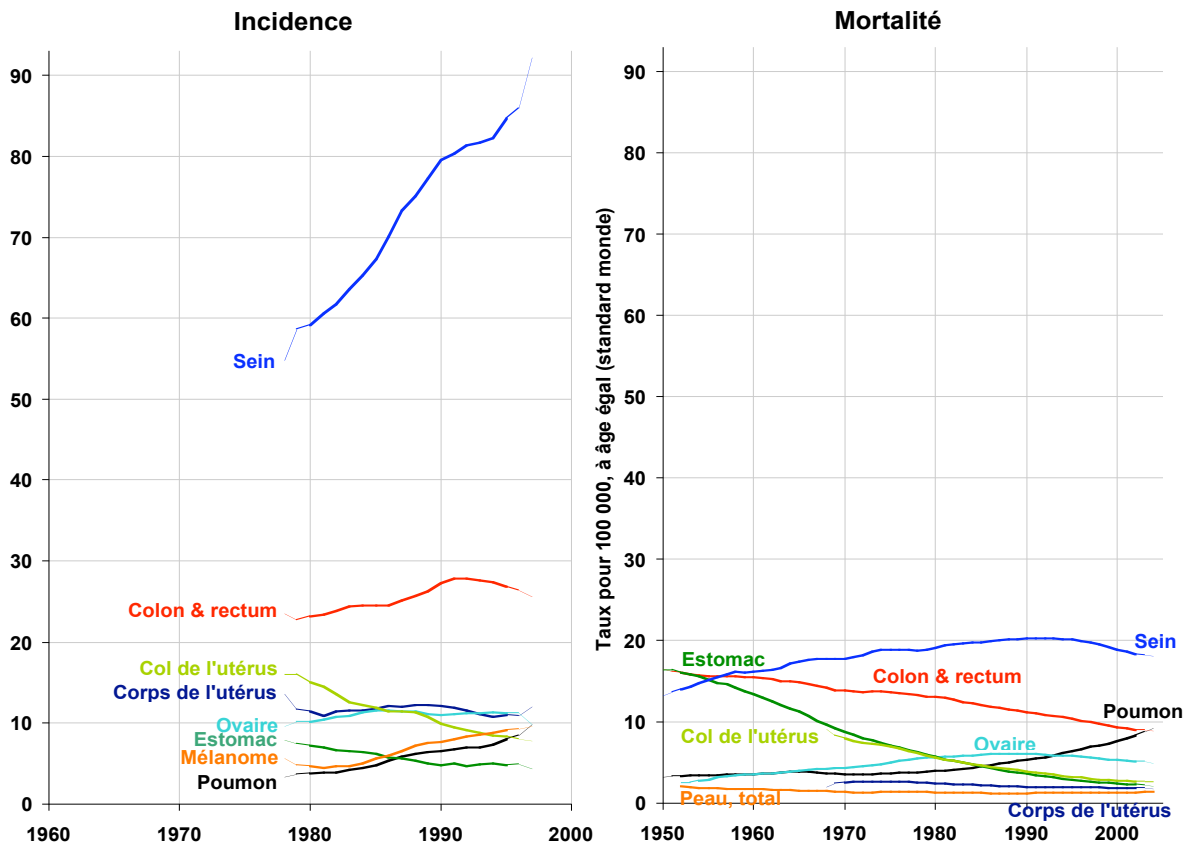
**Figure A2.4**  
**Incidence et mortalité des cancers moins fréquents chez l'homme**



**Figure A2.5**  
Incidence et mortalité des cancers très peu fréquents chez l'homme



**Figure A2.6**  
Incidence et mortalité des cancers les plus fréquents chez les femmes



## **B FACTEURS DE RISQUE**

---

### **B1 TABAGISME ACTIF**

1) *La fumée du tabac* contient de nombreuses substances génotoxiques ou irritantes qui sont responsables de cancers dans les tissus avec lesquels ces substances entrent en contact : cavité buccale, pharynx, œsophage, estomac, cavités nasales et sinus, larynx, bronches, rein, vessie (élimination par les urines). Les études épidémiologiques ont aussi démontré leur rôle sur les cancers du col utérin et les leucémies myéloïdes. Entre le début du tabagisme et l'émergence des cancers, le délai peut être très long, sans qu'on puisse distinguer la contribution aux différents âges. L'influence de la durée du tabagisme (en t<sup>4</sup>) est beaucoup plus grande que celle de la dose (en d<sup>2</sup>). Après l'arrêt du tabagisme, l'excès de cancers du poumon diminue rapidement, le bénéfice est manifeste dès les premières années qui suivent l'arrêt et s'accroît ensuite, mais l'excès de risque ne disparaît jamais totalement. Dans ce rapport, on ne distingue pas les cancers apparus pendant la période de tabagisme actif et ceux observés après arrêt.

Le risque de cancer des poumons est maximal pour les cigarettes, mais il existe aussi pour la pipe et le cigare (surtout si la fumée est inhalée) ; leurs risques au niveau des voies aérodigestives supérieures sont comparables. Les risques du tabac non fumé (chiqué par exemple) ne sont pas considérés, car ces produits ne sont que peu utilisés en France.

2) *Risque relatif (RR)*. Sa détermination est fondée sur une méta-analyse récente (Gandini, 2006) qui considère tous les cancers dus au tabagisme, à l'exception de ceux des sinus et du nasopharynx (faible nombre de cas) et des leucémies myéloïdes.

Le taux de prévalence du tabagisme chez les hommes et femmes en 1985 a été estimé par intrapolation entre les résultats des enquêtes effectuées en 1983 et 1986. Il a été de 48% chez les hommes et de 35% chez les femmes. Le taux d'ex-fumeurs était de 28% chez les hommes et de 14% chez les femmes.

3) *Fraction attribuable* : 43,500 cancers sont attribués au tabac en France en 2000, ce qui correspond chez les hommes à 27% de l'incidence des cancers et 33% des décès (le taux de mortalité des cancers dus au tabac est élevé) et chez les femmes 6,1% de l'incidence et 9,6% de la mortalité. La variation des fractions attribuables en fonction du délai de latence adopté est très faible.

### **Discussion**

Le tabac reste la principale cause de cancer en France. Il est possible que les fractions attribuables aient été sous-estimées : i) quelques cancers peu fréquents n'ont pas été inclus dans l'étude ; ii) d'autres cancers où l'association est suspectée (tels les cancers du colon-rectum) mais non prouvée n'ont pas été inclus ; iii) les études internationales ont été principalement effectuées sur des fumeurs de tabac blond dont la cancérogénicité est inférieure à celle du tabac brun, très fumé en France. Cependant, la fraction attribuable pour les cancers du poumon peut avoir été légèrement surestimée, car le nombre de cigarettes fumées par jour provient d'une méta-analyse conduite sur les fumeurs de plusieurs pays. On a admis que le nombre de cigarettes fumées par jour est comparable en France à la moyenne des autres pays, ce qui est plausible mais non certain chez les hommes et peu vraisemblable chez les femmes et est d'autant plus difficile à vérifier que le nombre de cigarettes fumées quotidiennement par les fumeurs a varié pendant la période considérée.

Au total, il apparaît que les risques de sous-estimation sont plus grands que ceux de surestimation et que les pourcentages estimés doivent être considérés comme des minima.

**Tableau B1.1****Risque relatif (RR) de cancer des différents organes chez les fumeurs et ex-fumeurs par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé (par sexe).**

Meta-analyse des études publiées dans la monographie du CIRC sur le tabac (2004) &amp; Gandini et al, 2006

Localisation du cancer	Hommes		Femmes	
	Fumeurs	Ex-fumeurs	Fumeuses (a)	Ex-fumeuses (b)
Cavité buccale	4.22	1.57	1.60	1.16
Pharynx	6.82	2.28	3.29	1.67
Oesophage	2.52	2.13	2.28	1.96
Estomac	1.74	1.34	1.45	1.22
Foie	1.85	1.69	1.49	1.41
Pancreas	1.63	1.1	1.63†	1.10
Larynx	5.24	4.96	5.24†	4.96
Poumons	9.87	3.18	7.58	2.78
Reins	1.59	1.27	1.35	1.17
Vessie	2.8	1.9	2.73	1.87
Col utérin	-	-	1.83	1.3 (c)

(a) RR estimé pour des ex-fumeuses en utilisant le rapport  $\ln(\text{RR Fumeurs})$  à  $\ln(\text{RR Ex-fumeurs})$  chez les hommes et appliqué à  $\ln(\text{RR Fumeurs})$  chez les femmes.

(b) Quand le RR pour les femmes a été plus élevé que pour les hommes ou quand le RR ne pouvait pas être estimé pour les femmes, le RR des hommes a été utilisé à la place.

(c) Pour le col utérin, le rapport  $\ln(\text{RR Fumeurs})/\ln(\text{RR Ex-fumeurs})$  et la variation utilisée ont été la moyenne de toutes les autres localisations-**Tableau B1.2****Prévalence du tabagisme en France en 1985 (d'après Hill et Laplanche, 2005)**

Année	Nombre		Prévalence (%) du tabagisme				Source
	Hommes	Femmes	Hommes		Femmes		
			Fumeurs	Ex fumeurs	Fumeurs	Ex fumeurs	
1983	941	1036	51		29		CFES (b)
1983	707	786	55	27	34	18	CFES
1985 (a)	-	-	48	28	30	14	
1986	960	1040	46		30		CFES
1986-87	5874	7280		28		12	Insee

(a) Interpolation linéaire pour 1985 – (b) Comité Française d'Education pour la Santé

**Tableau B1.3****Fraction attribuable (% du nombre de cancers) incidence (nombre de cas) et mortalité (nombre de décès) dues au tabagisme en France pour l'année 2000**

Localisation du cancer	Hommes			Femmes		
	FA%	Cas	Décès	FA%	Cas	Décès
Cavité buccale	63.1%	3531	854	17.0%	266	71
Pharynx	76.0%	5619	1943	44.1%	367	138
Oesophage	51.1%	2065	1777	34.4%	319	239
Estomac	31.1%	1405	981	14.3%	373	288
Foie	37.5%	1882	1884	17.1%	164	273
Pancreas	24.9%	673	904	17.0%	373	546
Larynx	75.9%	2932	1291	64.8%	234	97
Poumons	83.0%	19216	17085	69.2%	3178	2939
Reins	26.4%	1403	499	11.5%	343	127
Vessie	52.8%	4742	1715	39.3%	702	396
Col utérin	-	-	-	22.9%	777	336
Total		43468	28933		7096	5450
% tous cancers		27.0%	33.4%		6.1%	9.6%



## B2 ALCOOL

Les données épidémiologiques prouvent que la consommation de boissons alcoolisées augmente les risques de cancer dans la cavité buccale, le pharynx, le larynx, l'œsophage, le foie, le colon-rectum et le sein chez les femmes (**tableau B2.1**). Cet effet cancérigène paraît lié à la quantité d'alcool, indépendamment du type de boisson et du rythme d'ingestion, aussi la seule grandeur considérée est la quantité ingérée (en g/j d'éthanol). L'effet sur l'incidence et la mortalité varie selon la localisation (**tableau B2.2**).

### Exposition

La consommation de boissons alcoolisées a varié de manière importante de 1960 à 2005. Cette évolution est différente pour le vin, les spiritueux et la bière (**figure B2.2**).

### Risque relatif

Les cancers induits sont compatibles avec une relation linéaire entre le logarithme naturel du risque relatif et la dose :  $\ln(RR) = r \times D$ . Les valeurs des RR sont indiquées dans le tableau B2.1. La relation log-linéaire a été utilisée aussi pour le sein. Pour les cancers du sein, on a utilisé les chiffres d'une analyse groupée de plusieurs études qui conduit à des RR de 1,071 pour l'ingestion de 10g/j d'éthanol (pour des doses plus élevées par 10 g/j). Les doses ingérées ont été estimées à partir de la base de données WHOSIS de l'OMS. Les données de l'INSEE ont été utilisées pour calculer le rapport des consommations masculines et féminines ; ce rapport était en 1986-87 de 4,12 ; on estime ainsi la consommation à 62,3 g/j d'éthanol chez les hommes et 14,4 g/j chez les femmes.

Les **tableaux B2.1 et B2.2** indiquent les nombres de cancer attribués à l'alcool : 17 398 cancers chez les hommes (soit 10,8% de l'incidence totale et 9,4% des décès) et de 5 272 chez les femmes (soit 4,5% de l'incidence totale et 3% des décès). Le cancer du sein représente chez les femmes 70% des cancers attribuables à l'alcool et l'alcool est à l'origine de plus de 10% des cancers du sein.

### Discussion

La consommation d'alcool (et plus particulièrement du vin) a notablement diminué en France depuis 1960 dans les deux sexes (**figure B2.1**), ce qui a été corrélé avec une nette diminution de la fréquence des cirrhoses du foie et des cancers concernés, notamment ceux des voies aérodigestives supérieures et de l'œsophage (**figure B2.4**). Ces changements de comportement rendent plus difficiles les évaluations, mais semblent n'avoir qu'un faible impact sur les résultats.

**Tableau B2.1**

**Risques relatifs pour la consommation d'alcool et fractions attribuables, par sexe**

Cancer	Coefficient r (a)	RR pour consommation moyenne (b)		FA%	
		Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Cavité buccale, pharynx	0.02 (c)	3.41	1.33	70.7	24.6
Oesophage	0.013 (c)	2.23	1.20	55.2	16.9
Colorectal	0.002 (c)	1.13	1.03	11.2	2.7
Foie	0.006 (c)	1.47	1.09	31.8	8.4
Larynx	0.014 (c)	2.34	1.22	57.3	17.8
Sein	0.007 (d)	-	1.10	-	9.4

(a) le risque relatif RR est lié à la consommation d'alcool D (en g/jour) par la relation  $\ln(RR) = r \times D$

(b) consommation moyenne hommes: 62.3 g/j ; femmes: 14.4 g/j

(c) fondé sur l'extrapolation linéaire des résultats d'une meta-analyse (Corrao et al, 2004)

(d) fondé sur des résultats d'analyse regroupés (Hamajima et al., 2002) - -

**Tableau B2.2**

**Nombre de cas de décès par cancer attribuables à la consommation d'alcool en France en 2000**

Cancer	Cas (incidence)		Cas (décès)	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Cavité buccale, pharynx	9185	591	2765	180
Oesophage	2228	157	1918	117
Colorectal	2178	455	936	206
Foie	1593	81	1594	135
Larynx	2214	64	975	27
Sein	-	-	-	1027
Total	17398	5272	8188	1692
% total cancer par incidence et décès	10.8%	4.5%	9.4%	3.0%

**Figure B2.2**

**Consommation d'alcool en France par adulte (âge > 15 ans) par jour et en gramme**

Source : Whosis database, OMS

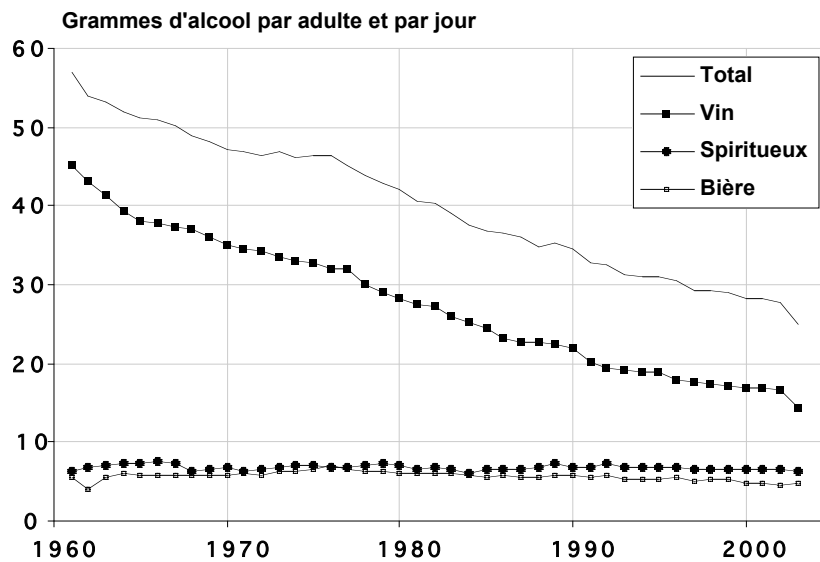


Figure B2.3

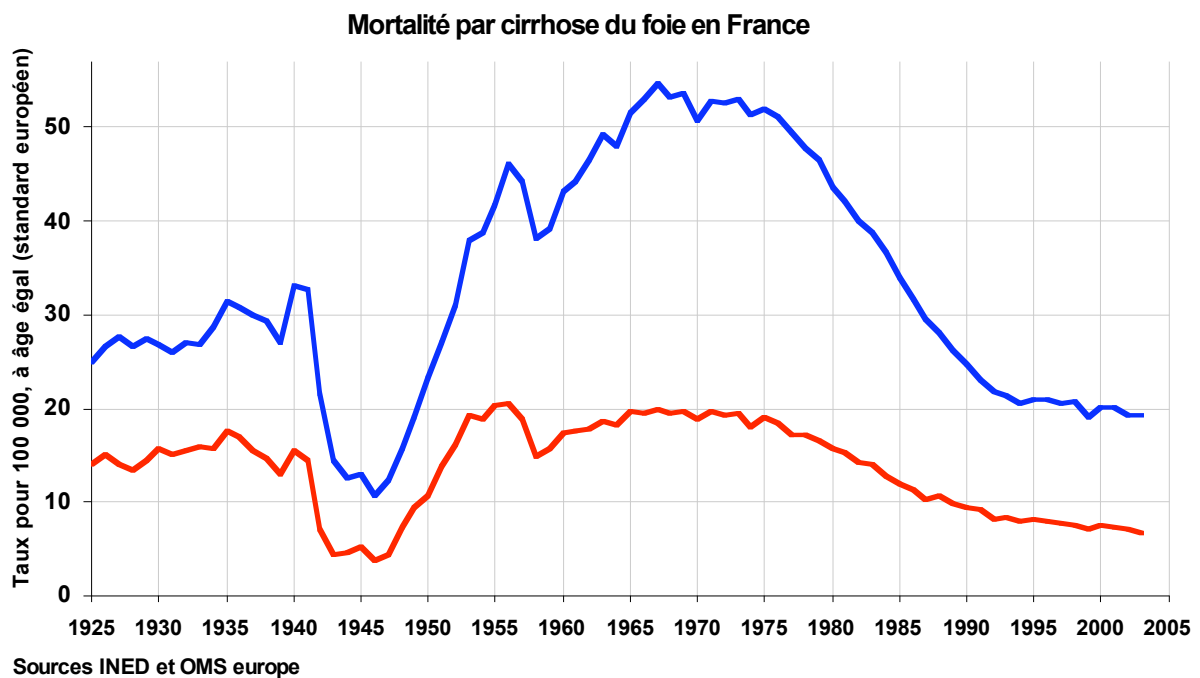
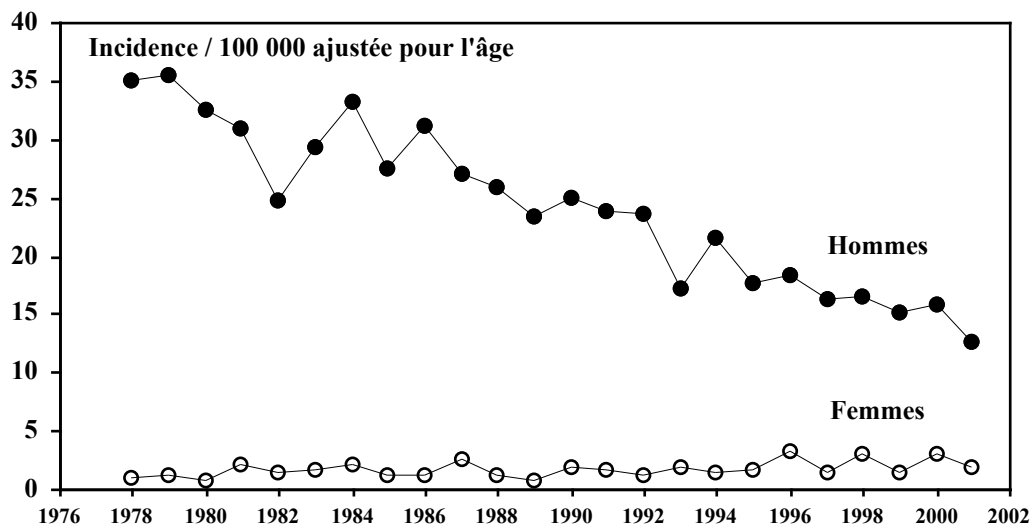


Figure B2.4

**Incidence du cancer de l'oesophage dans le Calvados.**

Fréquence par 100 000 années-personne ajusté pour l'âge (standardisation Population mondiale). Données de Launoy et al, 1997, mise à jour par G. Launoy pour les besoins de ce rapport.



**B3 AGENTS INFECTIEUX**

Plusieurs agents infectieux augmentent, après plusieurs années d'infection chronique, le risque de cancer. Les principaux sont les papilloma virus pour les cancers du col utérin et les cancers de l'oropharynx et les virus des hépatites B et C pour les cancers du foie. De nombreux lymphomes Hodgkiniens sont liés au virus EBV et une forte proportion de cancers de l'estomac est due à la bactérie helicobacter pylori.

### Risques relatifs

Les RR, la fraction attribuable et la prévalence sont indiqués dans le **tableau B3.2**. Pour les cancers du foie, ils sont calculés à partir de la méta-analyse de Donato et al (1988). Pour les cancers du col, on admet que l'infection par les virus papillomes est nécessaire, mais non suffisante. La prévalence de l'infection par HPV dans les cancers de la cavité buccale est déterminée par une étude nordique de 2001. Pour les cancers de l'estomac, l'estimation de la prévalence est fondée sur l'étude de Kalich (2002).

### Fractions attribuables

Elles sont fondées sur les RR et la prévalence des expositions. L'estimation paraît correcte pour les lymphomes Hodgkiniens, mais inférieure aux chiffres généralement avancés pour les autres lymphomes (LNH). Le rôle des virus dans les LNH chez les malades atteints de sida est peu discutable, mais difficile à évaluer car le nombre de sujets infectés par VIH semble sous-estimé en France. **Au total** : Chez les hommes, au moins 4206 cancers, soit 2,6% de l'ensemble des cancers, et chez les femmes au moins 4871 cancers, soit 4,2%, sont attribués aux agents infectieux.

### Discussion

Les estimations des RR ont été faites à partir de données provenant d'autres pays. On manque, en France, de données de prévalence pour les infections virales, notamment des hépatites au cours des années 1980-1990. Ces chiffres sont donc des minimum d'autant que chez les sujets atteints de sida, la prévalence des cancers augmente, notamment pour les sarcomes de Kaposi et les lymphomes non Hodgkiniens.

Il est vraisemblable que ces évaluations sous-estiment la proportion de cancers dus aux infections virales. En effet, les infections provoquent des inflammations qui sont agent de promotion (Ames), de plus une proportion relativement importante de LNH et leucémies pourrait être due à des virus comme le suggère l'existence d'agrégats (clusters) dans le temps et l'espace, le rôle des mouvements de populations sur l'incidence des LNH (Kinlen) et inversement la plus faible incidence de ces cancers chez les jeunes qui ont présenté des infections intermittentes susceptibles de stimuler le système immunologique (Zur Hausen 2006). L'approfondissement des recherches en ce domaine est indispensable.

### Tableau B3.2

RRs et estimations des expositions aux agents infectieux utilisées dans le calcul de la FA

Agent	Cancer	RR	Prévalence des infections %	
			Hommes	Femmes
HBV	Cancer du foie	18.8	1.19	0.16
HCV	Cancer du foie	31.2	0.73	0.99
HPV	Cancer du col utérin	∞	15.3*	15.3*
HPV	Cancer de l'oropharynx	2.1	6.5	6.5
H. pylori	Cancer de l'estomac	2.04	21.3	21.3

\*pas utilisé pour le calcul de la FA qui est posée égale à 100%

### Tableau B3.3

Nombre de cas de cancers et de décès attribuables aux agents infectieux en France, par sexe en 2000

Cancer	Agent	Hommes			Femmes		
		FA%	Cas	Décès	FA%	Cas	Décès
Lymphome de Hodgkin	EBV	40%	294	67	40%	252	47
NHL	EBV	8%	442	182	8%	350	175
Foie	HCV	18.1%	906	907	23.0%	221	368
Foie	HBV	17.5%	876	877	2.8%	27	44
Estomac	H. pylori	18.1%	820	572	18.1%	473	365
Cavité orale et pharynx	HPV	6.7%	867	261	6.7%	160	49
Col utérin	HPV	–			100%	3387	1463
Total			4206	2867		4871	2511
% pour tous les cancers			2.6%	3.3%		4.2%	4.4%

## B4 CANCERS PROFESSIONNELS

L'estimation du nombre des cancers provoqués par les activités professionnelles comporte plusieurs étapes :

- 1) Etablir la liste des agents et activités cancérigènes auxquels les travailleurs peuvent être exposés. Le rapport s'est fondé sur les monographies du CIRC.
- 2) Colliger les risques correspondants à partir des données de la littérature (méta-analyses ou études multicentriques). Toutes ces études ont été faites sur des hommes. On a estimé que les risques relatifs étaient les mêmes dans les deux sexes, ce qui est discutable.
- 3) Déterminer le nombre de sujets exposés, ce qui a été fait à partir de l'enquête Sumer (1994), menée parmi les salariés. Comme cette enquête se basait sur le dernier emploi, un facteur 3 a été introduit pour tenir compte de l'exposition au cours de l'ensemble de la carrière professionnelle (ce facteur est fondé sur une enquête effectuée par le CIRC concernant treize cancérigènes respiratoires). En complément, on a estimé que les travailleurs non salariés avaient subi une exposition inférieure de moitié, et que l'exposition des anciens travailleurs avait été de 25% plus fréquente.

Pour l'exposition à la poussière de bois, il est difficile d'extrapoler à la France les données internationales car à l'étranger on utilise surtout des bois tendres tandis qu'en France on travaille surtout des bois durs dont le risque cancérigène pour les sinus nasaux est plus élevé. Pour échapper à cette difficulté, le rapport s'est fondé sur le nombre de cancers reconnus comme liés au travail du bois qui ne concerne donc que les travailleurs salariés.

Dans le cas de l'*amiante* qui provoque des cancers du poumon, de la plèvre et du péritoine, on a utilisé pour calculer les FA, en ce qui concerne les mésothéliomes, les chiffres du programme de surveillance français en 1985 puisque l'utilisation de ce produit en 1994 avait déjà fortement diminué par rapport aux années antérieures. On s'est donc basé sur une enquête antérieure qui avait calculé que 9,1% des travailleurs hommes étaient exposés à l'amiante. Pour l'estimation de l'exposition des travailleuses, on s'est fondé sur le nombre de mésothéliomes observés chez elles. Pour le FA des cancers du poumon, on a utilisé les résultats d'une méta-analyse (Goodman et al 1990).

Le nombre de peintres et de travailleurs de l'industrie du caoutchouc a été calculé grâce à une enquête multinationale sur les cancers du larynx (Berrino et al, 2003).

**Au total**, 4 012 cas de cancers sont en 2000 attribués à une origine professionnelle (soit 2,5% des cancers masculins et 0,3% des cancers féminins). Pour la mortalité, ces proportions sont de 3,7% chez les hommes et de 0,5% chez les femmes (**tableaux B4.3 et B4.4**). Ces évaluations ne tiennent pas compte des interactions possibles entre les agents cancérigènes.

**Exposition professionnelle aux rayonnements ionisants** (ses fondements radiobiologiques sont discutés section D1)

En 2005 environ 140 000 personnes sont exposées aux rayonnements ionisants dans l'activité médicale ou vétérinaire (radiologie), 60 000 dans les industries nucléaires et 25 000 dans les industries non nucléaires. 95% de ces travailleurs reçoivent des doses insignifiantes (inférieures à 1 mSv/an), 5% des doses varient entre 1 et 20 mSv donc très faibles et peu susceptibles d'avoir un effet nocif, 0,02% à des doses supérieures.

La dose collective reçue par ces travailleurs étant en 1985 de 185 hSv, ce qui en admettant une relation linéaire sans seuil (hypothèse la plus défavorable), pourrait correspondre à moins d'une dizaine de cancers par an. Remarquons que chaque année, 20 à 30 maladies professionnelles, dont une majorité de cancers sont reconnues comme dues à des irradiations professionnelles, mais ce classement administratif ne correspond pas à une étude épidémiologique.

**Irradiation professionnelle due au radon**

Environ 5 000 mineurs ont travaillé dans les mines d'uranium en 1985 et ont reçu une irradiation moyenne cumulée de 185 mSv. Dans cette cohorte, aucun excès de cancers du poumon n'a été constaté pour des concentrations de radon inférieures à 150 Bq/m<sup>3</sup>. Chez les autres, l'excès annuel de cancers du poumon a été très faible, de l'ordre de quelques unités (3 à 5 en 2000).

On ne dispose pas de données fiables sur l'exposition professionnelle légale des autres travailleurs exposés au radon en dehors des mines. Selon les hypothèses faites, la dose collective qui pourrait en résulter serait comprise entre 250 hSv et 500 hSv pour une dose individuelle moyenne annuelle de 5mSv, ce qui en admettant l'hypothèse très pessimiste d'une relation linéaire sans seuil pourrait correspondre à 20 cas de cancer du poumon par an.

## Discussion

Ces évaluations des cancers professionnels sont exposées à des risques de sous-estimation et de surestimation.

*Facteurs de sous-estimation* : le rapport n'a pas pris en compte quelques produits dont la cancérogénicité est suspectée mais non scientifiquement établie tels que les gaz d'échappement des moteurs diesel (pour les chauffeurs ou les mécaniciens), certains solvants, etc.... L'enquête Sumer a été refaite en 2002-2003. Dans cette nouvelle enquête, le nombre de travailleurs exposés aux agents cancérogènes est plus élevé qu'en 1994 car la définition de l'exposition est moins spécifique et inclut un grand nombre d'expositions hypothétiques ou à des doses très faibles. Les chiffres du rapport de 1994 ont été utilisés parce que d'une part 1985 est l'année de référence pour les expositions adoptées dans ce rapport et d'autre part que les risques relatifs utilisés sont plus cohérents avec les expositions décrites lors de l'enquête de 1994 que lors de l'enquête de 2002-2003.

*Facteurs de surestimation* : i) on a additionné les cancers attribués aux différents agents cancérogènes, alors que souvent les mêmes travailleurs ont été exposés à plusieurs cancérogènes ; ii) les RR qui ont été utilisés ont été établis sur des travailleurs qui étaient en activité à des périodes où l'exposition était plus élevée car les mesures de précaution étaient alors moins rigoureuses ; iii) le rôle du tabagisme dans le calcul des RR n'a pas été pris en compte dans beaucoup de ces études. Enfin, les RR ont été calculés à partir de travaux effectués principalement aux Etats-Unis et au Royaume-Uni sur des travailleurs masculins, l'extrapolation à la France peut poser des problèmes. Enfin, on manque de données pour les femmes.

Les difficultés de l'estimation du risque lié à l'exposition professionnelle sont illustrées par le cas de l'amiante. L'incidence des mésothéliomes a brutalement augmenté chez les travailleurs exposés avant 1997, en particulier entre 1950 et 1990. Le pic de l'incidence des mésothéliomes est prévu entre 2020 et 2050 et pourrait atteindre, selon le modèle utilisé, entre 1 000 et 1 300 cas/an, puis elle diminuerait rapidement ensuite. Il est loin d'être acquis que ces hypothèses seront vérifiées.

- L'estimation globale des cancers professionnels est inférieure à celle rapportée par certains auteurs, notamment pour les cancers du poumon et de la vessie. Ces écarts sont liés à des différences dans l'estimation des fractions attribuables. Les auteurs qui utilisent la même méthodologie que celles de ce rapport trouvent (dans d'autres pays) des résultats comparables (**tableau E2.1**). Les études fondées sur une autre méthodologie peuvent avoir surestimé le nombre de cancers professionnels pour plusieurs raisons : La prise en compte d'expositions à certains agents dont la cancérogénicité a été rapportée dans certaines études, mais qui n'a pas été observée dans d'autres. Notre étude s'est limitée aux agents cancérogènes scientifiquement établis.
- Le risque relatif utilisé était celui rapporté dans des études sélectionnées, et non par le risque relatif dérivé d'une méta-analyse de toutes les études existantes qui répondent à un minimum de critères de qualité (comme dans ce rapport).
- L'usage d'une fraction attribuable estimée dans un autre pays et qui avait été calculée d'après une exposition différente de celle rencontrée en France. Il faut éviter d'utiliser dans l'estimation des fractions attribuables, des risques relatifs et des expositions provenant d'études n'utilisant pas les mêmes critères qualitatifs et quantitatifs pour estimer ces risques et les proportions de personnes exposées.
- Certaines estimations antérieures avaient été faites sur des travailleurs ayant été soumis à de très fortes expositions qui heureusement ne s'observent plus aujourd'hui (l'amiante constitue un exemple de cette situation : les études faites dans les années 1990 portent sur des expositions entre 1956 et 1986).

**Tableau B4.2**  
**Fréquence\* des expositions pendant la vie professionnelle en France**

Agent	Hommes		Femmes		Référence
	N*	%	N*	%	
Amiante		9.1	§		Iwatsubo et al 1998
Hydrocarbures polycycliques aromatiques, produits de combustion, goudron, bitume	303	8.36	23	0.78	SUMER 1994§
Chrome VI	42	1.116	9	0.33	SUMER 1994
Peintres	-	2.00		†	Berrino et al., 2003
Nickel	23	0.63	23	0.78	SUMER 1994
Benzène	61	1.68	5	0.17	SUMER 1994
Industrie caoutchouc	-	1.10		†	Berrino et al., 2003
Silice	85	2.35	11	0.37	SUMER 1994
Amines aromatiques	22	0.61	13	0.44	SUMER 1994
Poussière de cuir	-	2.70	-	2.70	Berrino et al., 2003
Sciure de bois***	-	-	-	-	Voir texte
Cadmium	8	0.22	2	0.07	SUMER 1994
Huiles minérales	490	4.96	32	0.32	

\* (x1,000) 1 000 ouvriers en France parmi 7 000 000 actifs chez les hommes et 5 000 000 chez les femmes de SUMER - \*\* Données fréquence basées sur SUMER extrapolées à la population française active restante dans SUMER. - § Pour les femmes, on a utilisé le rapport du nombre des cancers du poumon à celui du mésothéliome chez les hommes, voir texte- † Données sur la fréquence de l'exposition non disponibles, présumé zéro - \*\*\* AF calculé directement – voir texte

**Tableau B4.3**  
**Cancers attribuables aux expositions professionnelles en France, par sexe, pour l'année 2000**

Exposition	Cancer	Hommes			Femmes		
		FA%	Cas	Décès	FA%	Cas	Décès
Amiante	Mésothéliome	83.2	558	504	38.4	77	62
	Poumon	4.2	969	862	2.9	133	108
Hydrocarbures polycycliques aromatiques, produits de combustion, goudron, bitume	Larynx	3.1	120	53	0.3	1	0
	Poumon	3.0	697	619	0.3	1.2	13
	Vessie	3.2	287	104	0.3	5	3
Chrome (VI)	Nez et sinus	4.6.	21	5	1.3	2	1
	Poumon	2.4	550	489	0.6	29	27
Peintres	Poumon	0.6	134	119	*		
Nickel	Nez et sinus	0.7	3	1	0.8	1	0
	Poumon	0.5	117	104	0.6	28	26
Benzène	Leucémie	3.7	135	100	0.4	10	9
Industrie caoutchouc	Vessie	1.5	136	49	*		
	Leucémie	0.3	12	9			
Silice	Poumon	0.5	108	96	0.07	3	3
Amines aromatiques	Vessie	0.4	32	12	0.3	5	3
Radon	Poumon	0.1	26	23	-	0	0
Poussière cuir	Nez et sinus	2.4	11	2	4.4	7	2
Sciure de bois	Nez et sinus	19.2	87	19	*		
Cadmium	Poumon	0.04	9	8	0.012	1	1
Huiles minérales	Peau	2.2		5	0.1		
Total			4012	3183		302	258
% de tous cancers §			2.5%	3.7%		0.3%	0.5%

\* FA n'a pas été calculée car des données sur la fréquence de l'exposition n'étaient pas disponibles - § Ces totaux ne prennent pas en compte les interactions entre les facteurs professionnels (voir Section C2), et les totaux devraient donc être légèrement inférieurs.

**Tableau B4.4**  
**Nombre et proportion de morts par cancer attribuables à l'exposition professionnelle, par type de cancer en 2000**

Cancer	Hommes		Femmes	
	FA%	Décès	FA%	Décès
Poumon	11.3	2320	4.2	177
Mésothéliome	83.2	504	38.4	62
Vessie	5.1	165	0.6	6
Leucémie	4.1	109	0.4	9
Larynx	3.1	63	0.3	0
Sinus Nasal	27	27	6.5	3
Tous cancers	3.7	3183	0.5	258



**Tableau B4.5****Estimations de la fraction de différents cancers chez les hommes attribuables à l'activité professionnelle**

Référence	Population	Méthode	Indicateur	Sexe	Fraction attribuable		
					Tous cancers	Poumon	Vessie
<b>Estimations fondées sur risques relatifs et données de prévalence de l'exposition</b>							
Dreyer et al, 1997	Pays Nordiques	RR : revue de la littérature Fréquence de l'exposition : études nationales	Incidence	M	3%	13%	2%
Driscoll et al, 2005	Europe de l'Ouest	RR pour 8 carcinogènes, Fréquence de l'exposition : données internationales	Mortalité	M	ND	10%	ND
Cette étude	France	RR : méta-analyses Fréquence d'exposition provenant pour la plupart d'études nationales	Mortalité	M-F	2.4%	9.9%	4.1%
<b>Estimations basées sur une revue qualitative de la littérature</b>							
Doll and Peto, 1981	Etats-Unis	Analyse critique de la littérature	Mortalité	M-F	4.2%	12.5%	8.4%
				M	6.8%	15%	10%
Vineis et Simonato, 1991	Pop. variées	Analyse d'études individuelles	Incidence Mortalité	M.	ND	1-40%	0-24%
Nurminen et Karjalainen, 2001	Finlande	Incluant carcinogènes suspects et résultats faux positifs	Incidence Mortalité	M	13.8%	29.0%	14.2%
Imbernon 2002	France	FA: revue de la littérature	Incidence Mortalité	M	ND	13-29%	10-21.5%
Steenland et al, 2003	Etats-Unis	FA: revue de la littérature	Mortalité	M	ND	6.1-17.3%	7-19%
				M	2.8%	8.2%	3.4%

## B5 SURPOIDS ET OBESITE

L'excès de poids est un facteur de risque important pour de nombreuses maladies et cancers (**tableau B5.1**).

L'indice de masse corporelle (IMC) est égal au poids en kg divisé par le carré de la taille en mètre. Pour les adultes des deux sexes, un IMC entre 25 et 29,9 correspond à un surpoids et supérieur à 30 à une obésité. Il augmente en France depuis 1980, comme dans la plupart des pays industrialisés, ce qui pourrait entraîner une augmentation notable de certains cancers, notamment ceux du sein après la ménopause et du colon-rectum. La valeur de 1985 a été estimée par intrapolation (IMC en surpoids : 33% des hommes et 20,2% des femmes, obésité : 6,3% des hommes et 6,5% des femmes). Les fractions attribuables sont indiquées dans le **tableau B5.3**.

**Tableau B5.1**

**Valeur des Risques Relatifs\* pour quelques cancers liés au surpoids et l'obésité**

Localisation du cancer §	Surpoids	Obésité
Oesophage (adénocarcinome)	2.00	2.00
Colon-Rectum	1.15	1.33
Rein	1.36	1.84
Corps utérin	1.59	2.52
Sein chez femme post-ménopause	1.12	1.25

\*De Bergstrom et al. (2001) - § Du CIRC 2002.

**Tableau B5.3**

**Nombre des cas de cancer et de décès par cancer attribuables à l'obésité et au surpoids en France en 2000**

Cancer	Hommes			Femmes		
	FA%	Cas	Décès	FA%	Cas	Décès
Oesophage (a) adénocarcinome	28.6	203	175	21.3	69	51
Colon-rectum	6.7	1299	558	5.0	841	380
Rein	14.9	790	281	11.5	342	127
Corps utérin	-	-	-	18.1	918	247
Sein (après 50 ans)	-	-	-	5.6	1766	529
Tous cancers	1.4/ 1.2 (b)	2293	1014	3.4/ 2.3 (b)	3936	1334

(a) Voir Section Méthodes pour les détails de l'estimation concernant l'adénocarcinome oesophagien

(b) FA pour incidence / mortalité

## B6 INSUFFISANCE D'ACTIVITE PHYSIQUE

L'activité physique exerce une action préventive pour les cancers du colon et du sein. Celle-ci est indépendante du poids et est d'autant plus grande que l'exercice physique est plus intense. Inversement, l'insuffisance d'activité physique favorise certains cancers.

Le RR associé à l'insuffisance d'exercice physique a été calculé (**tableaux B6.1 et B6.2**). On a estimé qu'environ 28% des hommes et 35% des femmes ont une activité physique insuffisante. Les études du CIRC montrent qu'il faut au minimum 30 min/j d'une activité physique vigoureuse (en supplément aux activités quotidiennes banales) pour réduire l'incidence des cancers du colon et du sein.

**Tableau B6.1**

Fréquence d'une inactivité physique chez les adultes français et RR correspondant

Cancer	Sexe	% inactivité	RR	95% IC
Colon	M	28%	1.27	1.10 – 1.47
	F	35%	1.40	1.13 – 1.74
Sein	F	35%	1.32	1.06 – 1.64

**Tableau B6.2****Incidence (Cas) et mortalité (Décès) par cancer attribuables à l'inactivité physique en France en 2000**

Cancer	Hommes			Femmes		
	% FA	Cas	Décès	% FA	Cas	Décès
Colon	7	780	427	12.3	1 304	703
Sein	-	-	-	10.1	4 237	1 109
Total		780	427		5 541	1 812
% de tous les cancers		0.5	0.5		4.7	3.2

## B7 TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF (THS) DE LA MENOPAUSE ET CONTRACEPTIFS ORAUX

Depuis 1980, les oestrogènes sont utilisés pour réduire les troubles liés à la ménopause (bouffées de chaleur, ostéoporose, affections cardiovasculaires). Dans les années 90, on s'est aperçu que l'administration d'oestrogènes augmentait l'incidence des cancers du corps utérin, ce qui a conduit à administrer simultanément œstrogène et progestérone. En 1997, une méta-analyse des études effectuées (essentiellement des enquêtes cas-témoins) a montré une augmentation de l'incidence des cancers du sein chez les personnes traitées, augmentation qui disparaît dès l'arrêt de l'administration, ce qui est normal puisque les hormones sont des agents de promotion.

Depuis, deux grands essais randomisés, dix études de cohorte et sept études cas-témoins ont constaté que l'excès d'incidence du cancer du sein chez les femmes recevant une association œstrogène et progestérone, est plus grand qu'après administration d'œstrogène seul. Les données actuelles ne permettent pas de savoir si le risque de cancer du sein varie avec les doses de progestérone ou le nombre de jours pendant lequel il est administré (IARC, 2005).

Dans une monographie récente, les experts français de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire (AFSSAPS) aboutissent à des conclusions similaires : aucune donnée ne permet d'affirmer que les risques associés au THS sont influencés par le type d'œstrogène ou de progestatif et la méthode d'administration. De plus, on peut extrapoler à la France les résultats observés aux Etats-Unis et au Royaume-Uni car il n'existe aucun argument valable pour refuser cette extrapolation.

L'étude de cohorte E3N conduite en France par des équipes de l'INSERM montre un risque de cancer du sein associé à la prise de THS similaire au risque trouvé par les études dans les pays nordiques ou anglo-américains. Un résultat original de l'étude E3N était l'absence d'augmentation des cancers du sein après THS utilisant l'association œstrogène par voie transdermique et progestérone naturelle micronisée. Dans cette étude, le risque de cancer du sein disparaît (RR : 0,9 ; intervalles de confiance : 0,7 – 1,2) après cette association alors qu'il est voisin de celui observé dans les autres enquêtes lorsque sont utilisés d'autres types d'association œstrogène + progestatif. Un article plus récent (Fournier et al 2007) revient sur les risques comparés des différents progestatifs, mais sans considérer la voie d'administration, et montre une variation de ce risque selon le progestatif utilisé avec absence d'augmentation du risque, ou un risque très faible, pour l'association avec progestérone

naturelle, alors que le risque est nettement augmenté pour les autres types de progestatif (RR : 1,69 ; intervalles de confiance : 1,50 – 1,91).

Cette étude suggère donc une différence notable du risque en fonction du type de progestatif. Cependant, l'étude E3N est la seule ayant abordé ce sujet. Ses résultats doivent donc être interprétés avec prudence, dans l'attente de nouvelles études effectuées dans des pays où l'on utilise aussi la progestérone micronisée. Certains médecins se sont demandés si la sélection des femmes (en effectuant les traitements sur des femmes sans facteur de risque prédisposant au cancer du sein) ou les modalités d'administration pouvaient influencer l'effet cancérigène. Ces hypothèses ne sont fondées sur aucune analyse significative de données valable. Le risque, en ce qui concerne le cancer du sein, est plus faible chez les femmes traitées par œstrogène seul, mais ce traitement n'est acceptable que chez les femmes dont l'utérus a été enlevé. Certes, il faut poursuivre les études expérimentales et cliniques, mais on ne saurait tirer argument des données de l'étude E3N pour dire qu'on a trouvé une méthode permettant d'administrer sans risque un traitement hormonal de la ménopause. Cette étude invite à poursuivre les recherches, mais étant la seule de ce type n'est pas suffisante pour conclure.

Aux Etats-Unis, la diminution notable du nombre de femmes recevant un THS a été suivie d'une baisse notable de l'incidence des cancers du sein. On verra ce qu'il en est en France.

L'étude britannique Million Women Study (MWS) a observé, en outre, un excès de cancers de l'ovaire.

### **Risque relatif**

On s'est basé pour l'évaluation du RR sur l'étude britannique « MWS » (2003) qui a porté sur 1 084 000 femmes et qui a été conforté par plusieurs études ultérieures. Ce choix a fait l'objet de critiques méthodologiques, on a notamment incriminé l'absence de groupes témoins. Mais, il s'agit d'une cohorte de plus d'un million de femmes et la comparaison est faite à l'intérieur de la cohorte avec les femmes britanniques ne recevant pas de THS, après ajustement pour les différents paramètres invoqués. L'étude britannique constitue donc, en l'état actuel des choses, la meilleure référence.

L'excès d'incidence provoqué par le THS s'atténue rapidement, après l'interruption de l'administration et disparaît complètement en quelques années. Il n'y a pas de temps de latence.

### **Fraction attribuable**

Au total, en France en l'an 2000, sur ces bases la fraction attribuable est de 18,8% parmi les femmes de 45 à 75 ans. Il apparaît que 5 317 cas de cancer du sein et 1 120 décès par cancer du sein peuvent être attribués au traitement hormonal, soit 12,7% des cancers du sein et 10% des décès causés par ce cancer.

### **Discussion**

L'AFSSAPS (2005) estime le nombre de cancers du sein causés par THS à un niveau plus bas (1200/an), mais ce rapport ne prend en compte que les femmes de 40 à 64 ans, donc un nombre de femmes plus petit que le présent rapport qui prend en compte les femmes de 45 à 75 ans. De plus, les RR retenus par l'AFSSAPS proviennent de différentes études, alors que dans ce rapport, dans un souci d'homogénéité tous les RR proviennent de l'étude MWS.

Au total, malgré ces discordances, il apparaît qu'une proportion notable de cancers du sein est provoquée par les THS en France. Ces données invitent à réduire les indications de THS et à diminuer la durée des THS puisque les risques croissent avec la durée d'administration et sont plus grands lorsque celui-ci est administré après 60 ans. La prescription de THS, comme toute prescription médicale, doit tenir compte des risques et des bénéfices du traitement et ne doit être faite qu'après une information écrite et standardisée de la femme qui doit décider en toute connaissance de cause.

### **Contraceptifs oraux**

Ils sont classés cancérigènes certains par le CIRC ; Ils augmentent faiblement mais significativement les risques de cancer du sein, cet effet disparaît rapidement après cessation de la prise de contraceptifs pour disparaître dix ans au maximum après la fin de l'utilisation.

Une étude conduite sur 150 000 femmes a observé à un risque multiplié par 1,27. En tenant compte du nombre de femmes utilisant ces contraceptifs qui varie en fonction de l'âge entre 15 et 45 ans entre 50% et 30%, on calcule qu'environ 7,8% des femmes, utilisatrices actuelles, auront un cancer du sein qui est causé par ceux-ci. Inversement, les contraceptifs diminuent l'incidence des cancers de l'ovaire et de l'endomètre ainsi que la fréquence des grossesses extra-utérines. Globalement, donc, il n'y a pas de contre-indication à leur emploi sur le plan induction de cancer

**Tableau B7.1**  
**Etudes de cohorte sur le risque de cancer du sein associé aux THS**

Référence	Pays	Effectif	Suivi	THS (a)	RR	IC 95 %	Cas (b)
Person 1999	Suède	10 472	6 ans	E + P $\geq$ 6 ans (c)	1,72	1,1-2,6	44
Shairer 2000	USA	46 355	15 ans	E + P $\geq$ 5 ans	1,50	1,12-1,96	19
Olsson 2003	Suède	29 508	10 ans	E + P seq. $\geq$ 4 ans	1,44	0,67-3,08	NI
				E + P cont. $\geq$ 4 ans	3,13	1,70-5,75	NI
Jernström 2003	Suède	6 586	4,1 ans	E + P cont. $>$ 5 ans	3,2	1,4-7,2	NI
Million women study 2003	UK	1 084 110	2,6 ans	Quelconque	1,66	1,6-1,72	3 202
				O E + P	2,00	1,91-2,09	1 934
				O E + P cont. $>$ 5 a	2,4	2,15-2,67	388
				O E + P seq. $\geq$ 5 a	2,12	1,95-2,30	778
Tjonneland 2004	Danemark	29 875	4,8 ans	Classique	2,22	1,80-2,75	227
Stahlberg 2004	Danemark	19 898	6 ans	Quelconque	2,42	1,81-3,26	103
Bakken 2004	Norvège	31 451	NI	E + P seq. $\geq$ 5 ans	2,2	1,3-3,8	19
				E + P cont. $\geq$ 5 ans	3,2	2,2-4,6	37
Erwetz 2005	Danemark	73 380	10 ans	Quelconque	1,61	1,38-1,88	222
Fournier 2005	France	54 548	5,8 ans	Quelconque	1,2	1,1-1,4	NI
				Oral E + P	1,5 (d)	1,1-1,9	80
Fournier 2007	France	54 548	5,8 ans	Oral E + P. $>$ 4 ans	1,9 (d)	1,2-3,2	17

E: Oestrogènes; P: Progestatifs; O : oral, NI: Non indiqué

(a) ajusté sur l'âge de survenue et l'âge de la ménopause

(b) cas de cancer du sein chez les femmes sous THS

(c) RR peut être sous-estimé car 9 femmes avec cancer du sein avaient arrêté THS plus d'un an avant diagnostic

(d) Pas de différence entre utilisation séquentielle et continue.

## B.8 RAYONS ULTRAVIOLETS

Les cancers de la peau ont pour cause principale les rayons UV du soleil. Environ 5% d'entre eux sont des mélanomes qui sont les seuls d'entre eux susceptibles de causer des décès. L'incidence des mélanomes a augmenté de 5,9% par an chez les hommes et de 4,3% par an chez les femmes. En France l'incidence en 2000 a été de 2085 mélanomes chez les hommes ayant causé 480 décès et de 2 832 chez les femmes ayant causé 437 décès. On estime que le nombre de cancer baso et spino-cellulaires est de 42 000 par an chez les hommes et de 23 000 chez les femmes.

En comparant, en Australie, l'incidence des mélanomes chez les sujets qui y étaient nés et les immigrants, B.K. Armstrong et al. ont estimé que 68% des mélanomes sont liés à une exposition au soleil quel qu'ait été l'âge auquel l'exposition a eu lieu. Cette fraction a été utilisée aussi pour la France.

Les Français utilisent souvent les crèmes solaires pour prolonger les expositions sans risquer de coup de soleil ; utilisées de cette façon les crèmes antisolaires accroissent le risque de cancer de la peau. En particulier, il a été montré que les crèmes solaires qui contenaient du 5-méthoxypsoralène (un agent photo-carcinogène accélérant l'acquisition du bronzage) pouvaient accroître substantiellement le

risque de mélanome de la peau ; L'utilisation des crèmes solaires contenant de 5-méthoxypsoralène s'est poursuivie jusqu'en 1995 entraînant un RR de 3,28. 8% des adultes en France ont utilisé ces crèmes, on peut donc estimer que celle-ci a causé 296 cas de mélanome et 68 décès chez les hommes et 400 cas et 62 décès chez les femmes.

## B.9 CANCERS LIÉS À LA REPRODUCTION

De nombreux travaux ont étudié l'impact de l'âge aux premières règles, du nombre d'enfants et de l'âge à la première grossesse, de l'allaitement et de l'âge à la ménopause (sur la fréquence des cancers du sein, de l'ovaire, de l'endomètre, du col utérin et de cancer du colon).

On a calculé que si les femmes avaient leur premier enfant avant 20 ans l'incidence des cancers du sein serait réduite de 29,5% (Madigan 1995). Dans ce rapport on a comparé les paramètres de la vie reproductive chez les femmes en 1980 et 2000. Les femmes n'ayant pas d'enfants ont un RR pour le cancer du sein de 1,36 par rapport à celles ayant eu deux enfants ou plus. Le risque diminue de 7% par grossesse à partir du deuxième enfant. Le risque de cancer de l'ovaire diminue aussi de 7% par enfant. Le RR est de 1,67 si la première grossesse est survenue après 30 ans. Le risque de cancer du sein diminue de 4,3% pour chaque période de 12 mois d'allaitement.

Le **tableau B9.1** montre l'impact des caractéristiques de la vie reproductive en comparant le RR correspondant à la situation en 2000 à celle qui existait en 1980. La modification la plus importante est due à la proportion plus élevée de femmes ayant leur premier enfant après 29 ans (**figure B9.3**)

**Tableau B9.1**

Changement de la vie reproductive entre 1980 et 2000 en France, et changements correspondants de FA

Facteurs de la vie reproductive	Année		RR	Réduction RR	FA (a)		≠ de FA
	1980	2000			1980	2000	
% nullipares	16.2%	11.9%	1.36		5.5%	4.1%	-1.40%
Nombre moyen d'enfants par cancer du sein	2.61	2.47	0.93	par enfant	-20.9%	-19.6%	1.22%
Nombre moyen d'enfants par cancer de l'ovaire	2.19	2.17	0.87	par enfant	-35.7%	-35.3%	0.38%
% âge au 1er enfant > 29 ans	25%	41.0%	1.67		14.3%	21.6%	7.20%
Nb de mois d'allaitement cumulé pour tous les enfants	3.4	4.2	0.96	par mois allaitement	-1.3%	-1.6%	-0.30%
<b>Modification de la FA pour le cancer du sein (total)</b>							<b>6.3%</b>

(a) FA calculée avec RRs pour nulliparité et âge à la première naissance > 29 ans et après transformation logarithmique (logarithme népérien) pour le nombre d'enfants et le nombre de mois d'allaitement.

La proportion des femmes sans enfants a considérablement diminué entre celles nées en 1902 et celles nées en 1935, elle est relativement stable depuis alors que la proportion de femmes n'ayant qu'un enfant a beaucoup augmenté depuis celles nées en 1932 tandis que la proportion de femmes ayant eu leur premier enfant à 30 ans ou plus est passée de 18% pour celles nées en 1942 à 25% en 1952 et 41% pour celles nées en 1972. Une femme n'ayant eu qu'un enfant, enfanté après 35 ans et qui ne l'a pas allaité a une probabilité double d'avoir un cancer du sein qu'une femme ayant eu 3 enfants dont le premier est né à 20 ans ou avant et qui les a allaités pendant 6 mois.

Le seul facteur provoquant une augmentation importante de l'incidence des cancers du sein est l'augmentation de l'âge au premier enfant (+ 6,3% entre 1980 et 2000). La petite diminution de la proportion des femmes sans enfants et la petite augmentation des femmes allaitant n'ont qu'un effet modeste.

Dans un scénario alternatif, dans lequel toutes les caractéristiques de la vie reproductive sont modifiées dans le sens d'une réduction des risques, la fréquence des cancers du sein serait de 15% inférieure (tableau ci-dessous).

#### Effet d'un changement des caractéristiques de la vie reproductive

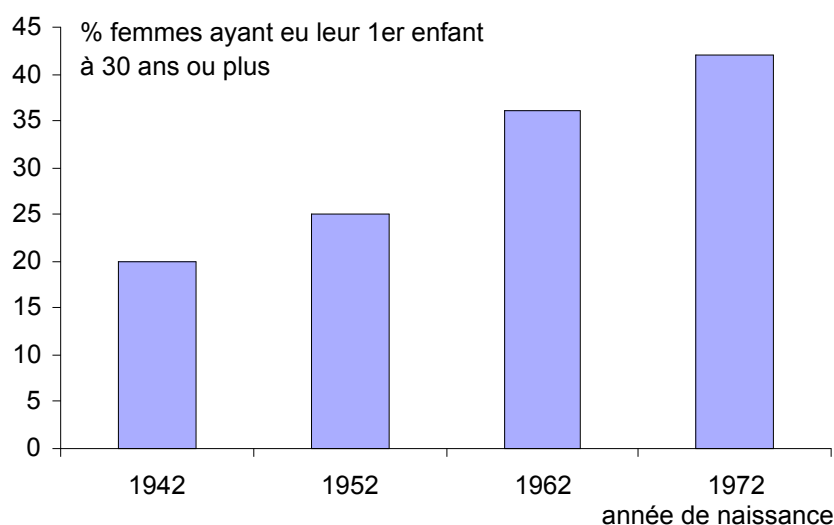
Caractéristique	Situation en 2000	Scénario alternatif **	RR	Réduction du risque	Fraction attribuable en 2000	Fraction attribuable alternatif	Différence
%Nullipare	12%	8%	1.36	26% si au moins 1 enfant	4.1%	2.8%	-1.3%
Nombre moyen d'enfants	2,2	2,6	0.93	7% par enfant	-17.3%	-20.8%	-3.5%
% des femmes ayant un premier enfant à 30 ans ou plus	41%	20%*	1.67	40% si enfant avant 30 ans	21.6%	11.8%	-9.7%
Durée totale allaitement en mois	4.2	6	0.957	4,3% par 12 mois	-1.6%	-2.2%	-0.7%
<b>Total</b>							<b>-15,2%</b>

\* Situation observée en 1960

\*\* Voir texte

#### Figure B9.3

Proportion de femmes ayant eu leur premier enfant à 30 ans ou plus, en fonction de leur l'année de naissance (données INED)



## B10 POLLUTION DE L'EAU, DE L'AIR, DU SOL ET DES ALIMENTS

Ce chapitre ne considère que les cancérigènes certains, les agents suspects sont discutés au chapitre D3.

### Tabagisme passif

Le tabagisme passif chez les adultes a un effet cancérigène avéré. Chez les enfants, le tabagisme passif cause des troubles respiratoires mais son effet cancérigène n'est pas prouvé.

Le RR, chez les adultes, a été établi par une étude européenne multicentrique cas-témoin. Il est chez les maris de 1,47 et est de 1,11 chez les épouses. Sur les lieux de travail, il est de 1,13 pour les

hommes et de 1,19 chez les femmes. La proportion de personnes n'ayant jamais fumé qui sont exposées au domicile au tabac de leur conjoint est de 12,8% des hommes et 62,1% des femmes. Sur les lieux de travail, ces proportions sont de 56,7% pour les hommes et de 53% chez les femmes.

Le **tableau B10-1** montre que le tabagisme passif cause environ 220 décès par cancer du poumon/an en France. Pour les autres cancers, aucun excès n'a pu être quantifié.

**Tableau B10.1**

**Estimation du nombre de cancers du poumon pour les personnes n'ayant jamais fumé attribuables au tabagisme passif (en France en 2000).**

	Hommes	Femmes
<i>Fréquence du tabagisme (de la section B1)</i>		
%Fumeurs (a)	48.2%	30.4%
%Ex Fumeurs (b)	27.7%	14.0%
%Ayant fumé (c) = (a) + (b)	75.9%	44.4%
%N'ayant jamais fumé (d) = 100 - (c)	24.1%	55.6%
<i>FA estimation pour le tabagisme passif chez les sujets n'ayant jamais fumé</i>		
<u>Exposition à époux fumeur</u>		
% Jamais fumé exposés à époux fumeur (voir texte)	12.8%	62.7%
RR cancer du poumon (voir texte)	1.47	1.11
FA (e)	5.7%	6.5%
<u>Exposition au tabagisme sur le lieu de travail</u>		
% Jamais fumé exposés au tabagisme sur le lieu de travail (voir texte)	56.7%	52.8%
RR cancer du poumon (voir texte)	1.13	1.19
FA (f)	6.9%	9.1%
<i>Nombre de morts par cancer du poumon attribués au tabagisme passif</i>		
Nombre total de morts par cancer du poumon en 2000 (g)	20585	4246
Cancers du poumon chez les ayant fumé attribués au tabagisme (h)	17085	2939
Cancers du poumon non attribués au tabagisme (i) = (g) - (h)	3500	1307
Cancers du poumon chez ceux n'ayant jamais fumé (j) = (i)*(d)	843	727
Cancers du poumon attribués au tabagisme passif de l'époux chez les « jamais fumé » (j)*(e)	48	47
Cancers du poumon attribués au tabagisme passif sur le lieu de travail chez les travailleurs n'ayant jamais fumé (j)*(f)	58	66
Nombre total de cancers du poumon attribués au tabagisme passif	106	113

### Amiante

Chez les personnes respirant à domicile un air fortement pollué provenant des mines, d'installations industrielles ou de la dégradation de matériaux contenant de l'amiante une méta-analyse a rapporté un RR non significatif de 3,5 pour les mésothéliomes et de 1,1 pour les cancers du poumon (IC 95%, 0,9 à 1,5). La fraction de la population exposée à un air fortement pollué avait été estimé dans un rapport de l'OMS en 1987 à 5%. Cette proportion a été contestée et est vraisemblablement inférieure à 1%. Il pourrait en avoir résulté 2,4% des mésothéliomes de la plèvre, soit 21 cas par an en France. Ce chiffre est trop faible pour être mis en évidence par l'épidémiologie et sa réalité a fait l'objet de controverses.



## C SYNTHÈSE DES RESULTATS

---

### C.1 FACTEURS ATTRIBUABLES : RESUME ET SOURCES D'INCERTITUDES

Les **tableaux C1-1 et C1-2** indiquent le nombre de cas de cancer (incidence et mortalité) dus à chacun des facteurs considérés ainsi que le nombre (et la proportion des cancers) que l'on peut espérer éviter en supprimant ces causes. Comme on le voit, le tabac et l'alcool doivent être en France les principales cibles des actions de prévention.

#### Discussion

Chez les hommes fumeurs on identifie les causes d'environ la moitié des cancers (**Tableau C1-3**), alors que chez les non fumeurs ce pourcentage n'est que de 14%. Chez les femmes, ces pourcentages sont de 31% et 15%. Ces évaluations sont sujettes à d'importantes sources d'incertitude dues à la fois à la puissance statistique insuffisante de certaines études épidémiologiques et à des biais éventuels (voir **tableau C4**). La quantification de ces incertitudes est possible dans certains cas mais extrêmement difficile et très subjective dans d'autres, faute de populations de référence non exposées.

Certains auteurs, par exemple Doll et Peto (2005), ont donné des fourchettes d'incertitude. Cet effort est très intéressant mais ses fondements sont subjectifs. L'approche de ce rapport étant quantitative, il a été jugé préférable de ne pas céder à la tentation d'un jugement qualitatif, tout en reconnaissant que certaines évaluations (par exemple en ce qui concerne les facteurs infectieux) sont certainement inférieures à la réalité.

Des erreurs considérables peuvent aussi être faites dans l'évaluation du nombre de sujets exposés et il faut veiller à une cohérence entre le choix du RR et la taille de la population exposée car les deux sont liés (voir chapitre cancers professionnels) : en effet plus le nombre de sujets exposés est élevé plus l'exposition par individu est faible. On introduit donc un biais en incluant parmi les sujets exposés des sujets ayant été exposés à des doses très faibles. Par exemple, l'impact de l'insuffisance d'activité physique sera très différent selon la définition de l'activité physique et les critères utilisés pour l'apprécier.

Dans ce rapport, le délai exposition-émergence clinique de cancer est par convention posé égal à 15 ans, durée qui est contestable. Dans bien des cas, où la date d'exposition est connue avec précision (par exemple l'explosion de la bombe d'Hiroshima), le délai observé varie entre 5 et 60 ans. Il en est de même sans doute pour d'autres agents. Ainsi, un cancer du poumon apparu en 2000, chez un homme de 75 ans, peut être dû au tabac fumé entre 1950 et 1990. Prendre un délai de 15 ans a l'intérêt de sous-estimer le risque et non de le surestimer. L'impact d'un changement de la durée de ce délai n'est pas notable si les conditions d'exposition n'ont que peu varié.

**Tableau C1.1**

**Nombre de cas de cancer (N) et pourcentage de tous les cancers (%) attribués aux différents facteurs en France en 2000 (attention ces chiffres ne peuvent pas s'additionner)**

Facteurs de risque (a)	Hommes		Femmes		Deux sexes	
	N	%	N	%	N	%
Tabac	43 466	27.0	7 095	6.1	50 562	18.2
Alcool	17 398	10.8	5 272	4.5	22 670	8.1
Agents infectieux	4 206	2.6	4 871	4.2	9 077	3.3
Obésité et surpoids	2 293	1.4	3 936	3.4	6 229	2.2
Insuffisance activité physique	780	0.5	5 058	4.3	5 838	2.1
Exposition aux UV	2 380	1.5	3 234	2.8	5 614	2.0
Tt hormonaux	-	-	5 159	4.4	5 159	1.9
Professionnel	4 012	2.5	316	0.3	4 328	1.6
Facteurs de reproduction§	-	-	2260	1.9	2260	0.8
Polluants (b)	243	0.1	174	0.1	217	0.1

(a) Classé selon le nombre de cas de cancer dans les deux sexes - § Variation concernant les facteurs liés à la reproduction entre 1980 et 2000

(b) En ne tenant compte que des agents cancérigènes reconnus (classe I). Si l'effet cancérigène de la pollution atmosphérique, notamment celui de particules fines qui est actuellement fortement suspecté (voir section D3), était confirmé et si 50% des Français y étaient exposés avec une augmentation du risque de cancer du poumon de 7%, ce pourcentage atteindrait 0,83% chez les hommes et 0,4% chez les femmes. On se trouverait alors près de 1%, c'est-à-dire un chiffre voisin de celui proposé par Doll Peto en 1985 au Royaume-Uni.

**Tableau C1.2**

**Nombre de décès par cancer (N) et pourcentage de tous les décès par cancer (%) attribués aux différents facteurs en France en 2000 (attention ces chiffres ne peuvent pas s'additionner, la ligne total représente la fraction attribuable à l'ensemble des facteurs)**

Facteurs de risques*	Hommes		Femmes		Deux sexes	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Tabac	28 934	33.4	5 449	9.6	34 383	23.9
Alcool	8 188	9.4	1 692	3.0	9 879	6.9
Agents infectieux	2 867	3.3	2 511	4.4	5 378	3.7
Profession	3 283	3.7	258	0.5	3 440	2.4
Obésité et surpoids	1 014	1.2	1 334	2.3	2 348	1.6
Insuffisance activité physique	427	0.5	1 812	3.0	2 239	1.6
Tt hormonaux	-	-	1 239	2.2	1 239	0.9
Exposition aux UV	548	0.6	499	0.9	1 047	0.7
Facteurs de reproduction (b)	-	-	606	1.2	707	0.5
Polluants (c)	38	0.04	161	0.3	200	0.1
Total (d)		42.5		23.6		35.2

(a) Classé d'après le nombre de morts dans les deux sexes – (b) Variation concernant les facteurs liés à la reproduction entre 1980 et 2000 – (c) Voir note (b) du tableau C1.1 – (d) En tenant compte de l'interaction multiplicative

**Tableau C1.3****Proportions de décès par cancer attribués aux différents facteurs chez les fumeurs et les non fumeurs**

Facteurs de risque	Hommes		Femmes	
	Ayant fumé (a) FA (%)	N'ayant jamais fumé FA (%)	Ayant fumé (a) FA (%)	N'ayant jamais fumé FA (%)
Tabac	39.7	-	19.3	-
Alcool	10.0	6.7	2.9	3.0
Agents infectieux	3.1	3.0	4.8	3.9
Obésité et surpoids	1.1	1.5	2.2	2.5
Insuffisance activité physique	0.4	0.7	2.6	3.3
Exposition aux UV	0.5	0.9	0.7	0.9
Tt hormonaux et contraceptifs oraux	-	-	1.7	2.0
Profession	3.9	1.9	0.7	0.3
Polluants (b)	0.1	0.01	0.5	0.1
Total (c)	50.5	14.0	31.8	15.6

(a) Fumeurs et Ex fumeurs - (b) Voir note (b) tableau C1.1 - (c) La FA globale a été estimée en prenant en compte l'interaction multiplicative comme décrit dans la section C2

**Tableau C1.6****Intervalle d'incertitude (II) sur la proportion et le nombre de cancers liés aux différents facteurs de risque en tenant compte d'un intervalle d'incertitude de 95% du RR et des imprécisions sur les estimations de la fréquence d'exposition**

Cause	Hommes		Femmes	
	%	IC 95%	%	IC 95%
Tabac	33.4	[31.4 - 35.3]	9.6	[8.7 - 10.5]
Alcool	9.4	[8.7 - 10.1]	3.0	[2.6 - 3.4]
Agents infectieux	3.3	[2.6 - 4]	4.4	[4.1 - 4.8]
Profession	3.7	[3.2 - 4.2]	0.5	[0.4 - 0.5]
Obésité et surpoids	1.2	[0.9 - 1.4]	2.3	[2.2 - 2.5]
Sédentarité	0.5	[0.2 - 0.8]	3.0	[1.7 - 4.2]
Tt hormonaux et contraceptifs oraux	-	-	1.9	[1.6 - 2.1]
UV	0.6	[0.5 - 0.7]	0.9	[0.8 - 1]
Polluants (a)	0.1	[0 - 0.4]	0.2	[0 - 0.4]

(a) Ces évaluations ne prennent pas en compte les facteurs suspects discutés en D.3 (voir note (b) du tableau C1.1). En tenant compte de ceux-ci, l'intervalle d'incertitude serait de 0,1-1

## C.2 INTERACTION DANS LA CANCEROGENESE ENTRE LES FACTEURS DE RISQUE

La cancérogenèse est causée par des altérations héréditaires ou acquises du génome. Celles-ci peuvent être dues à des erreurs spontanées survenues pendant la synthèse de l'ADN et la mitose, ou avoir été provoquées par des agents mutagènes, endogènes ou exogènes. Il y a, chez chaque individu, interaction entre le génome (qui varie d'un sujet à l'autre à cause du polymorphisme de nombreuses séquences) et les agents cancérogènes, donc les modifications survenues au cours du processus cancérogène multi-étapes et multifactoriel.

Cependant le mécanisme d'action de différents facteurs de risque est souvent mal connu d'autant que certains d'entre eux, par exemple le tabac, sont à la fois des mutagènes et des sources d'irritation et d'infection donc agent de promotion (voir E2).

Les interactions entre différents agents montrent que certains de ces facteurs de risque ne s'additionnent pas car plusieurs d'entre eux peuvent concourir à la naissance d'un même cancer. D'autres sont multiplicatifs (comme pour l'alcool et le tabac pour les cancers des voies aérodigestives supérieures), pour d'autres enfin leur conjonction aboutit à un résultat inférieur à leur addition. Si tous les cancers étaient d'origine exogène la somme de fractions attribuables devrait être supérieure à 100%. Inversement, la prévention d'un même cancer peut être obtenue par des voies diverses (par exemple vaccination contre l'hépatite B ou lutte contre l'aflatoxine pour les cancers du foie en Afrique).

Pour estimer l'impact des interactions entre les risques et les fractions attribuables (en supposant que les facteurs de risque A et B agissent indépendamment), on peut utiliser la relation :

$$FA = FA_A + FA_B - (FA_A \times FA_B)$$

Cette formule suggère que quand un facteur a un effet très important avec un RR élevé (par exemple le tabac pour les cancers du poumon où la  $FA_{\text{tabac}} = 83\%$ ) l'intervention d'un autre facteur (par exemple la pollution atmosphérique) ne l'augmente que peu (dans ce cas, il passe à 84,9%). Cependant cette équation est théorique et il faut être prudent dans son utilisation.

Par ailleurs, deux remarques doivent être faites : a) les mêmes personnes peuvent être exposées à plus d'un seul agent et on ne peut pas se contenter d'additionner les fractions attribuables. La relation ci-dessus tient compte de ce problème et a été utilisée dans le rapport pour calculer les totaux ; b) des interactions entre les agents peuvent survenir car i) les agents ne sont pas indépendants (par exemple, les gros fumeurs sont souvent aussi de gros buveurs), ii) il y a souvent interaction sur le plan biologique. La relation ci-dessus ne tient pas compte de ces interactions éventuelles. Leur prise en compte nécessite des équations plus complexes qui varient en fonction de l'agent et du type de cancer.

## **D FACTEURS DE RISQUE POUR LESQUELS AUCUNE ESTIMATION N'AVE ETÉ CALCULÉE**

---

### **D.1 RAYONNEMENTS IONISANTS**

L'effet cancérigène chez l'homme des rayonnements ionisants a été établi dès 1904. C'est aussi celui pour lequel la relation dose-effet a été la plus étudiée à cause de l'ampleur des applications médicales (radiodiagnostic, utilisation des isotopes radioactifs, radiothérapie) et du développement de l'énergie nucléaire.

Alors que les données épidémiologiques sont de bonne qualité pour les doses supérieures à 200 mSv, aucun effet n'a été mis en évidence chez l'homme pour des doses inférieures à environ 100 mSv. Pour estimer par extrapolation l'effet de ces faibles doses on a depuis 1980 utilisé une relation dose-effet linéaire sans seuil. Comme la probabilité de lésion des molécules d'ADN est proportionnelle à la dose, si faible fut-elle, on avait postulé que l'effet cancérigène l'était aussi. On ignorait alors qu'il existe dans un organisme des défenses extrêmement puissantes à l'échelle de la cellule (neutralisation ou destruction des espèces actives de l'oxygène apparues pendant le métabolisme de l'oxygène, réparation de l'ADN, élimination par la mort des cellules dont l'ADN a été lésé ou prénéoplasiques), et à l'échelle du tissu et du microenvironnement (voir E1).

Dans le cas des rayonnements ionisants il est maintenant établi que le développement d'un cancer est dû à des réparations fautives de l'ADN et à des défaillances des systèmes de défense. Ceux-ci sont extrêmement sophistiqués et n'ont pas été mis en place au cours de l'évolution uniquement pour lutter contre les rayonnements UV et ionisants (et les simples erreurs des enzymes). Il semble plutôt qu'ils ont été développés principalement pour lutter contre les nombreuses lésions de l'ADN provoquées par les espèces actives de l'oxygène.

Quoi qu'il en soit l'hypothèse d'une relation linéaire sans seuil postule que l'efficacité de ces systèmes de défense est semblable quels que soient la dose et le débit de dose. Or les données expérimentales *in vitro* et *in vivo* montrent que l'efficacité de la réparation de l'ADN et de l'élimination des cellules dont l'ADN est altéré sont plus grandes après les faibles doses que pour des doses supérieures à environ 200 mGy et que l'effet cancérigène (par unité de dose) varie fortement entre 1 et 200 mSv. De plus la désorganisation des tissus provoquée par des doses élevées réduit l'efficacité des défenses des tissus et du microenvironnement. L'hypothèse d'une relation linéaire sans seuil est donc contestée par certains auteurs (voir Rapport conjoint Académie de Médecine-Académie des Sciences, 2005); cependant d'autres pensent que malgré les interrogations qui se posent il est prudent de continuer à l'utiliser. Du fait de ces controverses il est en l'état actuel de nos connaissances difficile d'estimer le risque des faibles doses telles que celles délivrées par l'irradiation naturelle (1 à 6 mSv/an en France, pouvant atteindre 20 et 80 mSv/an dans certaines régions du monde, d'autant que des enquêtes épidémiologiques n'ont pas pu mettre en évidence une différence dans l'incidence des cancers et des malformations congénitales entre régions à haut ou bas niveau d'irradiation naturelle.

L'évaluation des risques est aussi très incertaine pour les examens radiologiques qui délivrent des doses allant de 0,5 mSv pour certains examens radiologiques à 20 mSv pour le scanner. Les données épidémiologiques obtenues à partir des malades soumis à des examens radiologiques itératifs n'ont détecté un effet cancérigène qu'à partir d'une dose cumulée atteignant 500 mSv (après radioscopie pour surveillance d'un pneumothorax ou radiographies répétées du rachis pour surveillance d'une scoliose, on a observé une augmentation de la fréquence des cancers du sein chez des fillettes ou adolescentes), de telles doses sont exceptionnelles. Les irradiations causées par les examens radiologiques correspondent à une dose moyenne de 0,75 mSv/an par habitant (soit 45 000 hSv pour l'ensemble des Français en incluant tous les examens effectués avec les radiations ionisantes), il est impossible d'en chiffrer les conséquences car selon le modèle utilisé pour calculer le risque, celui-ci varie entre 0 et 2000 cancers mortels). Un calcul au Royaume-Uni sur la base d'une relation linéaire sans seuil estime à environ 750 le nombre de cancers mortels provoqués par une irradiation. Un calcul de même type effectué en France trouverait un chiffre au moins double car les examens radiologiques sont plus fréquents en France.

Cependant, la validité de ces calculs est très controversée car ils reposent sur une relation

linéaire sans seuil appliquée à de très faibles doses (1 à 20 mSv) et le chiffre réel est vraisemblablement proche de zéro chez les adultes. Le problème pratique est surtout lié aux examens radiologiques itératifs chez les enfants pour certaines pathologies. Certes, dans certains cas, ces examens sont indispensables pour la conduite thérapeutique, mais il faut dans ces cas s'employer à réduire au minimum la dose par examen et le nombre d'examens, donc mettre en œuvre de façon très stricte les recommandations européennes, et comparer avec rigueur les bénéfices et les effets nocifs éventuels de ces examens.

Pour les malades traités pour cancer (irradiation fractionnée), on observe chaque année en France environ un millier de cancers secondaires à la radiothérapie et chimiothérapie; c'est hélas le prix à payer pour ces traitements qui restent, malgré cet effet secondaire dramatique, globalement très positifs.

Un effet cancérigène a été observé chez les victimes d'Hiroshima pour des doses supérieures à 100 mSv (irradiation unique à fort débit), Après l'accident de Tchernobyl (irradiation à faible débit), des cancers de la thyroïde chez l'enfant ont été constatés pour des doses supérieures à 200 mSv, mais aucun excès de leucémie ou des autres cancers n'a été observé dans la population et les travailleurs (liquidateurs) alors que l'irradiation cumulée chez les habitants des régions contaminées n'ayant pas été évacués a dépassé la centaine de mSv.

Du fait des incertitudes, concernant l'effet des faibles doses (moins de 100 mSv) qui sont celles auxquelles les travailleurs et le public sont exposés, il est impossible de calculer un risque lié à l'utilisation des rayonnements ionisants pour ces doses, mais les données disponibles montrent que ce risque, s'il existe, est très faible.

Un des problèmes actuels, les plus difficiles, est celui du radon car il s'agit d'un émetteur de particules alpha dont le débit de dose peut être relativement élevé. Dans ce cas, on ne peut pas rejeter l'hypothèse d'une relation linéaire et le problème est de savoir à partir de quel seuil pratique il faut l'appliquer (100, 200 ou 400 Bq/m<sup>3</sup>). Selon le modèle retenu, le nombre de cancers du poumon induits par le radon dans les habitations françaises varie très largement (comme d'ailleurs le nombre de cancers liés à l'exposition professionnelle au radon).

Dans une étude européenne (Darby), aucun effet n'est détecté pour des concentrations en radon inférieures à 100 Bq/m<sup>3</sup> et l'effet ne devient nettement perceptible que pour des concentrations supérieures à 400 Bq/m<sup>3</sup>. Certaines estimations utilisent une relation linéaire sans seuil, pour calculer le nombre de cancers du poumon induits par le radon dans les habitations, avec un résultat qui atteint entre 1200 et 3000 cas (Catelinois). Des chiffres nettement plus faibles ont été avancés par d'autres auteurs, soit qu'ils ne prennent en compte que les concentrations supérieures à 100 ou 400 Bq/m<sup>3</sup>, soit qu'ils se fondent sur d'autres statistiques pour estimer le nombre de Français vivant dans des habitations où la teneur de l'air en radon est supérieure à 100 Bq/m<sup>3</sup>. Dans leurs estimations, le nombre de cas de cancers induits pourrait être de quelques centaines.

Bien que ce problème du radon dans les habitations se pose dans tous les pays, notamment en Allemagne et au Royaume-Uni, aucun pays n'a pour l'instant pris de mesures contraignantes pour lutter contre lui. Dans tous les cas, il apparaît que les effets nocifs du radon concernent surtout les fumeurs, en effet l'interaction tabac et radon explique que les risques à concentration égale sont vingt fois plus grands chez les fumeurs.

## **D.2 FACTEURS DE RISQUE NON CONSIDERES DANS CE RAPPORT CAR PEU PRESENTS EN FRANCE**

Certains facteurs de risques, quoique très importants dans certaines régions du monde ne sont que très rarement présents en France. Voici quelques exemples.

Dans certaines régions du monde (Golfe du Bengale, Amérique du Sud) la concentration de l'arsenic dans l'eau potable atteint des niveaux toxiques (> 200 µg/L) et peut causer des cancers de la vessie ou du poumon. En France les concentrations >10 µg/L sont limitées à certaines régions (Alsace, Massif Central). A proximité de certaines mines d'or dans l'Aude, elles auraient provoqué chez les

habitants de quelques villages voisins un excès de cancers du poumon et du pharynx.

Les parasites sont à l'origine de cancers (schistosomes pour le cancer de la vessie en Afrique et douve du foie en Asie du Sud-est). Cependant, ces parasites ne s'observent en France que chez des personnes ayant été infectées dans d'autres pays.

Les aflatoxines, produits par des moisissures jouent un rôle important à l'origine des cancers hépatiques en Afrique et Asie du Sud-est, en association avec le virus de l'hépatite B. Les contaminations par aflatoxines sont exceptionnelles en France.

### **D3 FACTEURS SUSPECTES, MAIS DONT LE LIEN CAUSAL AVEC L'APPARITION D'UN CANCER N'EST PAS ETABLI**

De nombreux agents ont été incriminés à l'origine des cancers humains, mais en l'absence de données expérimentales, cliniques ou épidémiologiques probantes, ils ne sont pas inclus dans la liste des cancérrogènes avérés.

#### **Facteurs nutritionnels**

Le rôle de l'obésité a été discuté chapitre B5. D'autres facteurs nutritionnels sont suspectés en raison de données cliniques ou expérimentales. Par exemple un régime riche en calories chez la souris et le rat est associé à un excès de cancers. Chez l'homme, l'effet protecteur d'un régime pauvre en calories n'a pas été établi, ni l'effet nocif d'un régime hypercalorique. Ce problème difficile, en raison de nombreux facteurs de confusion, mériterait d'être abordé à l'échelle internationale en comparant la fréquence des cancers en fonction du nombre moyen de calories ingérées ; cependant, ces études sont difficiles car elles nécessiteraient une fiabilité comparable des données d'incidence dans les pays avec régime hyper ou hypocalorique, ce qui n'est pas le cas.

L'évolution qualitative et quantitative des différents types de cancer chez les migrants et dans les pays où le mode de vie s'est occidentalisé a fait suspecter le rôle de facteurs nutritionnels, mais ceux-ci n'ont pas été identifiés avec certitude. R. Doll et R. Peto avaient estimé en 1981 que 35% des décès par cancer étaient liés à des facteurs nutritionnels (fourchette d'incertitude 10 à 70%). En 2005, ils avaient ramené cette estimation à 25% (fourchette d'incertitude 15 à 35%) sans préciser les bases de cette estimation. Le présent rapport ne prend en compte que les causes certaines et il ne peut pas inclure des estimations non fondées sur des données confirmées. Par exemple, les enquêtes épidémiologiques n'ont pas établi de façon incontestable de lien entre l'incidence des cancers du colon et la richesse de l'alimentation en fibres (les données sont contradictoires), en graisses (notamment en graisse animale), en fruits et légumes et en lait.

Des données suggèrent un accroissement du risque de cancer du colon-rectum lié à l'ingestion de fortes quantités de viande rouge et de charcuterie (Norat et al 2005), mais le risque relatif est relativement faible (RR = 1,3). Ces incertitudes peuvent être dues à la puissance insuffisante des études épidémiologiques (différences trop petites entre les apports les plus faibles et les plus élevés dans les populations étudiées, écarts trop petits entre l'incidence des cancers dans les différents sous-groupes). Aucune étude n'a étudié l'influence de la richesse en calories de l'alimentation

De plus, les études ont été menées uniquement chez les adultes, or il est vraisemblable que des facteurs diététiques agissent, directement ou indirectement, pendant la vie intra-utérine, l'enfance ou l'adolescence, par exemple en stimulant les sécrétions hormonales (facteurs de croissance et IGF1 et 2) ou la prolifération cellulaire. Quoi qu'il en soit, l'absence d'explication fiable pour l'impact de l'occidentalisation du mode de vie ou d'une migration montre que des recherches sont indispensables, notamment en ce qui concerne les relations entre nutrition et sécrétions hormonales. En effet, il est remarquable que dans les pays en voie d'occidentalisation, comme en France dans les années 1950, on ait constaté simultanément une augmentation de la taille des enfants et adolescents, de la pointure des chaussures, une réduction de l'âge aux premières règles et une augmentation de l'incidence des cancers du sein et du colon-rectum, tous faits qui suggèrent une augmentation de la sécrétion d'IGF1/2. Des recherches internationales, dans ce domaine, seraient intéressantes.

## Pollution atmosphérique

Les études épidémiologiques et expérimentales montrent que la pollution atmosphérique influence la santé et la mortalité et cause des affections cardiovasculaires et respiratoires aiguës. Cependant son impact sur l'incidence des cancers, notamment ceux du poumon, reste sujet de controverses.

L'étude ayant comparé, en France, l'incidence des cancers des voies respiratoires en fonction de la taille des agglomérations n'a pas décelé de différences (Salem et al), mais cette méthodologie n'a qu'une sensibilité limitée. D'autres études ont étudié : i) la teneur de l'air en agents suspects, comme les particules de petites dimensions ; ii) des agents qui ne sont pas cancérigènes mais sont des indicateurs du niveau de pollution tels les oxydes de soufre et d'azote ; iii) les indicateurs indirects (résidence proche d'une usine ou d'un réseau routier). Les résultats sont souvent imprécis ou contradictoires, ce qui montre que l'effet, s'il existe, est sans doute limité. Remarquons à ce propos que la pollution atmosphérique a beaucoup diminué dans les villes européennes et américaines, en particulier depuis une ou deux décennies (Pole et al 2002, Filleul et al 2005)

Les monographies du CIRC n'ont pas étudié l'effet global de la pollution qui associe de très nombreux agents, mais elles se sont focalisées sur certains de ses composants (benzopyrene, hydrocarbures polycycliques aromatiques, gaz d'échappement des moteurs diesel) (voir revue générale de Boffetta, 2006).

Plusieurs enquêtes sur des cohortes ont étudié les relations entre les particules fines ( $PM_{2,5}$ ) et les cancers du poumon, elles trouvent un excès de ces cancers, mais celui-ci n'a été significatif que dans la plus grande de ces études (étude ACS-CPS-II aux Etats-Unis). De plus, la teneur en particules  $PM_{2,5}$  semble n'avoir d'influence que chez les non-fumeurs, ce qui est paradoxal. Le RR est faible entre 0,9 et 2 (**tableau D3.3**) et ces faibles valeurs du RR ne permettent pas d'exclure le rôle de facteurs de confusion. En effet, la présence de fumeurs à proximité suffit pour que la teneur en  $PM_{2,5}$  soit augmentée. Comme l'augmentation de la fréquence des cancers n'est observée que chez les non fumeurs, elle pourrait être due au tabagisme passif. De plus, cet effet n'a pas été observé chez les personnes ayant un faible niveau d'éducation, alors que chez les personnes ayant un niveau d'éducation élevé la corrélation inverse était constatée (Krewski 2005), ce qui peut faire soupçonner le rôle d'autres facteurs cancérigènes, peut-être de type professionnel.

Les enquêtes européennes sur l'influence du trafic routier sont contradictoires (**tableau D3.3**). Un effet des oxydes d'azote est rapporté par quelques études, mais l'interprétation des données est difficile (Boffetta et Nyberg, 2001), car les oxydes d'azote peuvent être un indicateur de la présence d'autres polluants. Une enquête fondée sur 21 centres de suivi de la pollution en Europe a montré des variations considérables de la concentration en particules fines ( $PM_{2,5}$ ), mais il n'existe aucune estimation des FA pour le cancer du poumon en Europe et il est difficile d'extrapoler les FA des Etats-Unis à l'Europe, d'autant que l'augmentation des risque de cancer avec la concentration en  $PM_{2,5}$  n'est pas linéaire, et la pente est plus forte avant  $15 \text{ mg/m}^3$ . Une étude récente effectuée sur 4 villes françaises : Paris, Grenoble, Rouen et Strasbourg (Nerriere et al 2005) a estimé qu'environ 10% des cancers du poumon pourrait être dus aux particules  $PM_{2,5}$  mais cette étude utilise les FA trouvés par Pope aux Etats-Unis, ce qui introduit un facteur d'incertitude dans cette évaluation. Cependant, si l'on admettait que la pollution était responsable de 7% des cancers du poumon dans les régions polluées et que la moitié de la population française vit dans ces régions, la proportion de cancers liée à cette pollution serait chez l'homme de 0,83%. On serait proche de l'estimation de Doll-Peto de 2005.

Aucune association n'a été observée entre la pollution atmosphérique et les cancers de l'enfant.

**Au total**, il n'y a pas de consensus concernant l'influence de la pollution atmosphérique sur l'incidence des cancers du poumon ni aux Etats-Unis, ni en Europe. Comme dans le cas des changements climatiques, il faudrait envisager la création de groupes internationaux ainsi que le lancement d'études sur cohortes suffisamment vastes en profitant des expériences passées. Cette démarche pourrait permettre un progrès pour ce problème important et difficile afin de sortir enfin des incertitudes actuelles.



**Tableau D3.3**

**RR pour les cancers du poumon en fonction de la pollution atmosphérique dans les études comportant une évaluation quantitative de l'exposition aux particules fines (classés selon la dernière année de suivi)**

<i>Lieu, période d'étude, Reference</i>	<i>Nb et Sexe</i>	<i>RR</i>	<i>95% IC</i>	<i>Caractéristique de l'exposition*</i>	<i>Evaluation de l'exposition</i>	<i>Valeur moyenne, écarts</i>
ASHMOG study: Seventh-day Adventists USA, California, 1977-92 (McDonnell et al, 2000)	6 338 M adultes	2.23	0.56-8.94	par 24.3 µg/m <sup>3</sup> PM <sub>2.5</sub>	Lieu de résidence 1966-92 et locale mensuelle estimé à partir de la visibilité sur aéroport 1966-92	Moyenne (DS) PM <sub>2.5</sub> : 59.2 (16.8) µg/m <sup>3</sup>
Pays Bas, 1986-94 (Hoek et al, 2002)	4 492 M+F 55-69 y.o.	1.06	0.43-2.63	Exposition à 19.9 vs 10.6 µg/m <sup>3</sup> de fumée noire (b)	Pollution air due à circulation	Moyenne (DS)(valeur extrême) fumée noire: 15.5 (3.2)(9.6-35.8) µg/m <sup>3</sup>
ASC/CPS-II USA, 1982-98 (Pope et al, 2002)	500 000 M+F adultes	1.08	1.01-1.16	par 10 µg/m <sup>3</sup> PM <sub>2.5</sub>	Ville de résidence en 1982. Pollution moyenne de 1979-1983	Moyenne (DS) PM <sub>2.5</sub> : 21.1 (4.6); domaine d'étude environ 5-30 µg/m <sup>3</sup>
Six VillesUS (suivi prolongé) USA, 1975-1998 (Laden <i>et al</i> , 2006)	8 111 M+F adultes	1.27	0.96-1.69	par 10 µg/m <sup>3</sup> PM <sub>2.5</sub>	Ville de résidence en 1975. Pollution moyenne de 1979-85	Domaine d'étude PM <sub>2.5</sub> : 34.1-89.9 µg/m <sup>3</sup>
PAARC survey, France, 1974-99 (Filleul et al, 2005)	14 284 M+F adultes	0.97	0.93-1.01	par 10 µg/m <sup>3</sup> fumée noire§	Pollution mesurée de 1974-76 et 1978-81 en 24 lieux	Domaine d'étude fumée noire: 18-152 µg/m <sup>3</sup> in 1974-76
GENAIR study 7 pays européens, 1990-1999 (7 années de suivi) (Vineis et al, 2006)	500 000 M+F adultes (a)	0.91	0.70-1.18	per 10 µg/m <sup>3</sup> PM <sub>10</sub>	Lieu de résidence. Pollution liée à circulation 1990-99	Domaine d'étude PM <sub>10</sub> : 19.9-73.4 µg/m <sup>3</sup>

(a) Étude cas-témoin des cancers du poumon chez 91 H et 130 F n'ayant jamais fumé comparés avec 3 témoins par sujet, ajustés pour le sexe, l'âge, le tabagisme, le pays et le délai entre l'entrée dans l'étude et le diagnostic.

(b) En ce qui concerne les études anciennes sur les fumées noires, voir Boffetta et Nyberg, 2003

### **Habitations proches de sources de pollution**

Une étude française a rapporté un excès de risque de leucémie chez les enfants vivant à proximité des stations d'essence et des routes. Parallèlement, une étude italienne a trouvé une augmentation des leucémies chez les employés des stations d'essence alors qu'une autre étude italienne trouve une augmentation des risques de leucémie chez les sujets vivant près d'une route mais aucune augmentation dans les stations d'essence. Ces résultats contradictoires sont sans doute dus à l'existence de faux positifs liés aux fluctuations statistiques.

Un accroissement des risques a été rapporté pour certaines installations industrielles, mais d'autres études n'ont trouvé aucune influence. Certaines études sur l'impact du voisinage des dépôts de déchets ont trouvé une augmentation des lymphomes non hodgkiniens et des malformations congénitales, mais d'autres n'ont rien trouvé. Il en est de même pour la proximité d'incinérateurs pour lesquels les excès de risques de cancer varient de 1 à 10%. Ces études sont d'autant plus difficiles à comparer que les dépôts de déchets et les incinérateurs rejettent des quantités très variables de toxiques. De plus, la qualité méthodologique de ces études est variable et des enquêtes ayant à la fois une puissance statistique suffisante et une méthodologie satisfaisante (incluant le dosage d'indicateurs) seraient nécessaires pour sortir des incertitudes actuelles.

### **Utilisation des produits chlorés pour stériliser de l'eau**

Sous leur influence, il peut se former dans l'eau, si elle contient des composés organiques, des produits halogénés (trihalométhane). La teneur en eau de ces composés dépend donc de leur teneur en produits organiques. Une méta-analyse des études épidémiologiques a montré un RR de 1,8 pour l'incidence des cancers de la vessie pour une teneur de l'eau en TMH de 1 g/L. Cet effet cancérigène ne s'observe que chez les fumeurs, ce qui peut s'interpréter comme dû à une synergie entre tabac et produits chlorés (Cantor et al, Epidemiology 1990, 2004), mais pourrait également être du à une sous-estimation du tabagisme. D'après ce RR, on aurait une fraction attribuable de 2,8%, soit 119 décès dus aux cancers de la vessie par an.

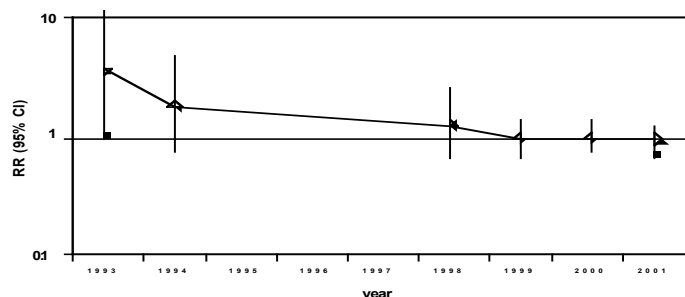
### **Pesticides**

Plusieurs pesticides ont été accusés de causer des cancers chez l'homme, mais aucun des pesticides utilisés actuellement n'est cancérigène chez l'animal ou chez l'homme (Siemiatycki et al, 2004). Quelques études cas-témoins montrant une association entre l'exposition et des cancers ont été publiées, mais ces résultats sont sans doute dus à plusieurs facteurs : i) en raison du grand nombre d'études effectuées, il est normal que certaines études soient positives à cause des fluctuations statistiques ; ii) à des biais de mémoire, les sujets atteints de cancer ayant davantage tendance à se rappeler des expositions que les sujets bien portants ont oublié (Shuzet al, 2005). Un exemple de tels biais est donné par les résultats faussement positifs rapportés pour les catabolites du DDT. Les premières études publiées étaient très positives. Les études ultérieures n'ont pas retrouvé ces résultats et l'analyse conjointe de l'ensemble des données a permis de l'exclure. (**figure B10.1**).

En conclusion, le lien putatif entre pesticides et cancer ne repose sur aucune donnée solide.

**Figure B10.1**

Méta-analyse cumulative du risque de cancer du sein par exposition au DDE. Risques relatifs (95% CI) en 1993 (Wolf et al, 1993) puis après les cinq études suivantes.



109

**Dioxines**

Le 2,4,3,7,8-tetrachloro dibenzo-p-dioxine (TC DD) est un cancérogène reconnu en expérimentation animale mais avec peu de données épidémiologiques chez l'homme. Dans les cohortes de travailleurs qui avaient été exposés à des doses beaucoup plus élevées que celles auxquelles le public peut être exposé et qui étaient comparables à celles administrées aux animaux d'expérience, un excès de cancers a été observé.

Cependant, aucun excès de cancers n'a été mis en évidence chez les anciens combattants américains de la guerre du Vietnam, ni dans les populations vietnamiennes qui furent exposées à l'agent orange, la plus importante contamination du public par la dioxine. Aucun excès de l'ensemble des cancers n'a été observé dans la population de Seveso fortement contaminée. En se limitant aux lymphomes et leucémies, on a observé un léger excès mais dans le groupe moins exposé.

Aucune augmentation de la fréquence des cancers du sein n'a été établie car un petit excès, non statistiquement significatif n'a été constaté que dans une étude lors d'un suivi intermédiaire chez les femmes de moins de 55 ans (**tableau D3.4**). Une mesure de taux de dioxine (TC DC) dans le sang d'un groupe de femmes (Warner et al 2002) avait suggéré une corrélation entre ce taux et le risque de cancer du sein, mais la méthodologie de cette étude a fait l'objet de critiques qui en limitent la signification. L'ensemble de ces résultats n'apporte pas d'argument en faveur d'un effet cancérogène dans la dioxine de Seveso. Aucune estimation du risque ne peut donc être donnée et il est peu vraisemblable que l'exposition aux faibles doses de dioxines communément rencontrées dans nos régions ait un effet cancérogène.

**Tableau D3.4**

**Mortalité à la vingtième année dans la zone contaminée de Seveso (Italie) (Bertazzi, 2001).** Risque relatif de décès chez les habitants dans les zones fortement contaminées et moyennement contaminées (autour de l'épicentre de l'accident)

	Zone de la plus forte exposition (15-580 pp milliard)*		Zone d'exposition moyenne (1,7 - 4,3 pp milliard)	
	Nombre de décès	RR et IC 95%	Nombre de décès	RR et IC 95%
Toutes causes	96	RR 1,0 (0,9 - 1,3)	649	RR 1,0 (0,9 - 1,1)
Tous cancers	27	0,9 (0,6 - 1,3)	222	1,1 (0,9 - 1,3)
Cancers du sein	2	0,8 (0,2 - 3,1)	12	0,7 (0,4 - 1,3)
Leucémies, lymphomes	2	1,0 (0,8 - 1,3)	26	1,9 (1,3 - 2,7)

\*Exposition moyenne aigue en partie par milliard

### **Installation d'exposition aux UV (pour bronzage)**

Ces installations peuvent causer des cancers de la peau (RR = 1,7) quand l'exposition a été faite sur des sujets de moins de trente ans. En 2000, environ 13% des Français ont utilisé ces installations, mais en 1985 cette proportion était très faible ; il est donc vraisemblable que le nombre de cancers qui leur est dû en 2000 est très faible et que ce nombre ne deviendra significatif qu'en 2010 (Butaille et al, 2001).

### **Rayonnements non ionisants, autres que les UV**

Les effets des champs électriques et magnétiques (50-60 Hz) ont fait l'objet de nombreuses études en milieu professionnel ou résidentiel. Elles ont fait l'objet de trois méta-analyses qui montrent un excès significatif de leucémies chez l'enfant pour des expositions moyennes aux champs magnétiques de 50-60 Hz supérieures à 0,4 T. Ces résultats sont controversés, en raison des difficultés de l'estimation dosimétrique, d'éventuels facteurs de confusion, de la négativité des études sur l'animal et du fait qu'aucun mécanisme biologique connu ne pourrait expliquer un éventuel effet leucémogène

Si on suppose que la relation champs électromagnétiques – leucémies est causale, 0,2 à 5% des leucémies pourraient en être les conséquences. Les champs électromagnétiques sont classés en 2B par le CIRC (« cancérigène possible ») ; leur cancérogénicité n'est pas considérée comme établie.

### **Téléphone portable**

L'induction de cancer par un rayonnement de 450 à 2200 MHz a fait l'objet de nombreuses études expérimentales et humaines. La plupart de ces études tant chez les humains que dans les modèles animaux n'ont trouvé aucune association entre l'usage du téléphone portable ou la proximité d'antennes de téléphonie mobile et les risques de cancer. Une enquête CIRC est en cours dans treize pays.

### **Comparaison avec les résultats rapportés dans d'autres pays**

Ces résultats qui ne prennent en compte que les données établies avec certitude par des enquêtes épidémiologiques ne peuvent pas être comparés avec d'autres publications, telle celle de Doll-Peto (1981 et 2005) dans laquelle les évaluations sont en partie fondées sur des estimations. Il n'est donc pas étonnant que pour le rôle des infections ou de la nutrition, il puisse exister des écarts notables. Ceci montre la nécessité, en particulier pour la nutrition, d'enquêtes plus approfondies, prenant notamment en compte la nutrition pendant la gestation, l'enfance et la petite enfance.

Cependant il est remarquable qu'en ce qui concerne les domaines les plus critiques qui ont fait l'objet de polémique pendant ces dernières années (le rôle de la pollution, les cancers d'origine professionnelle) les conclusions des études récentes (Olsen et al 1997 pour les pays Nordiques, Doll et Peto 2005 pour le Royaume-Uni, Danali 2005 pour l'ensemble des pays avancés) les estimations sont très voisines (**voir tableau E2.1**) sur plusieurs points : proportion notable de cancers pour lesquels il n'existe pas de cause spécifique certaine, proportion relativement faible et en diminution des cancers liés aux activités professionnelles et à la pollution. Cette évolution favorable est vraisemblablement liée aux très grands efforts qui ont été faits en médecine du travail et dans la lutte contre la pollution, cependant il subsiste quelques interrogations et des incertitudes qu'il faut lever.

Le contraste est frappant entre les femmes françaises, chez qui la mortalité par cancer est l'un des plus faibles des pays industrialisés, et les hommes chez qui la mortalité est l'une des plus fortes à cause de la conjonction tabac + alcool. Les comparaisons internationales montrent aussi des différences considérables entre pays occidentaux et asiatiques (notamment pour les cancers du sein et du colon-rectum) avec en position intermédiaire des pays en voie d'occidentalisation (Singapour). L'étude des migrants a apporté beaucoup d'informations capitales. En France, la pathologie cancéreuse des populations d'immigrés aurait pu apporter des données intéressantes, mais il n'y a pas encore d'études sur ce sujet.

L'analyse épidémiologique sur l'incidence des cancers en fonction de l'évolution du mode de vie devrait permettre de nouveaux progrès. Il y a là un domaine de recherche important qu'il faut approfondir. Certes, les progrès récents permettent déjà de définir une stratégie de prévention ambitieuse, mais tout suggère qu'il est possible de progresser (voir recommandations). Des recherches biologiques et épidémiologiques sont donc impératives.

Ce rapport ne doit pas être considéré comme un point d'arrivée, mais comme un point de départ. Il serait souhaitable qu'il soit refait périodiquement en tenant compte à la fois de l'évolution du mode de vie et de l'environnement ainsi que de l'accroissement des connaissances. La lutte contre le cancer doit être une œuvre collective ; l'exemple du tabac montre qu'on n'y parviendra que par un effort global d'information et d'éducation.

**Tableau E2.1****Nombre de cas de décès par cancer et contribution des différents facteurs depuis la publication de Doll et Peto (1981)**

Facteurs de risque	Doll et Peto 1981 USA		Olsen et al 1997 Pays nordiques		Doll et Peto 2005 UK		Danaei et al 2005 pays niveau de vie élevé	Présent rapport 2007	France								
	% morts par cancer	fourchette d'estimation	% cas de cancer hommes	% cas de cancer femmes	% morts par cancer	Limites d'estimation	% morts par cancer	% morts par cancer hommes	% morts par cancer femmes	% de morts par cancer							
Tabac	30	25-40	19	9	30	27-33	29	33,4	9,6	23,9							
Alcool	3	2-4	2	1	6	4-8	4	9,4	3	6,9							
Agents infectieux	10 ?	1-?	2 (g)	3 (g)	5	4-15	<1,5 (h)	3,3	4,4	3,7							
Nutrition	35	10-70	? (d)	? (d)	25	15-35	3 (i)	NI	NI	NI							
Obésité et surpoids			<1	1							15-35	3	1,2	2,3	1,6		
Inactivité physique			NI	NI							<1	0-1	2	0,5	3,2	1,6	
Profession	4	2-8	3	<1	2	1-5	NI	3,7	0,5	2,4							
Pollution	2	<1-5	<1 (e)	<1 (e)	2	1-5	NI	0,04-1	0,3	0,1-1							
Pollution urbaine			NI	NI							1	NI	NI				
Produits industriels			<1 (b)	<1-5							NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Additifs alimentaires			<1	0,5-2							NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Médicaments et procédures médicales	1(a)	0,5-3	NI	NI	<1	0-1	NI	NI	NI	NI							
Hormonothérapie substitutive et contraceptifs oraux			NI	NI							0-1	NI	2,2	0,9			
facteurs liés à la reproduction			7 (s)	1-13							NI	NI	15	10-20	NI	1,1	0,4
Rayonnements ionisants non médicaux	3 (c)	2-4	<1 (f)	<1 (f)	4	3-5	NI	NI	NI	NI							
Rayons ultraviolets			4	5							1	1	NI	0,6	0,6	0,6	
Rayonnements ionisants d'origine humaine			NI (r)	NI							2	3	<1	<1-1	NI	NI	NI

NI : facteur considéré non un facteur de risque de cancer par l'étude - \* Figures, limites et « ? » dans le tableau sont rapportés comme dans la publication d'origine

(a) Inclut les irradiations médicales, les agents chimiothérapeutiques, les contraceptifs oraux, l'hormonothérapie de substitution – (b) Inclut les agents chimiques et physiques introduits dans la vie quotidienne par l'industrie contemporaine. (c) Appelés facteurs géophysiques par Doll et Peto 1981 et incluant les rayonnements non médicaux et les ultraviolets. (d) Les auteurs ont considéré que les données sont insuffisantes pour calculer la fraction attribuable – (e) Limité au tabagisme passif – (f) Limité au radon – (g) Limité aux infections par *helicobacter pylori*. – (h) Limité aux relations sexuelles sans précaution (1%) et seringues contaminées dans le cadre des soins (<0.5%) – (i) Peu de fruits et légumes – (r) Inclus dans la catégorie « médicaments et procédures médicales » - (s) Inclut les comportements sexuels tels que les agents infectieux impliqués dans le cancer du col utérin

## RECOMMANDATIONS

---

On ne trouve en France que pour la moitié des cancers une cause spécifique. On escompte en trouver d'autres dans l'avenir, mais tout doit être fait pour accélérer ce processus.

### 1 Recommandations à la communauté scientifique

**1.1** Il serait nécessaire d'entreprendre de grandes études prospectives sur les facteurs de risque exogènes et endogènes et les autres maladies chroniques susceptibles d'intervenir dans ce processus puis de mesurer les expositions à ces facteurs. Cependant, la mise en œuvre de telles études dépasse les moyens des groupes de recherche individuels, la communauté médicale doit donc s'organiser dans ce but. Les liens doivent être renforcés entre les recherches épidémiologiques, biologiques et cliniques dans la préparation de telles études. Les registres du cancer doivent être mieux utilisés dans ce but et ils devraient enregistrer les caractéristiques relatives à la tumeur et les informations de base sur les malades (par exemple la profession).

**1.2** Plus d'attention devrait être accordée aux expositions pré et post-natales ainsi qu'à celles survenues pendant la première enfance, l'enfance et l'adolescence. Idéalement, les effets de ces expositions devraient être analysés dans le cadre d'enquêtes prospectives. La mise au point de marqueurs pourrait réduire la durée du suivi.

**1.3** La recherche sur les causes du cancer et sa prévention devrait bénéficier d'une grande priorité, en particulier la nutrition, les facteurs hormonaux et les agents infectieux. Une contribution essentielle serait la mise au point de meilleures mesures de l'exposition, à la fois sensibles et spécifiques, incluant des biomarqueurs et susceptibles d'être utilisées sur une grande échelle de la population. Des études d'intervention pourraient fournir des données de grande valeur dans le domaine de la nutrition.

**1.4** Pour les cancérogènes, connus ou suspectés, priorité doit être donnée aux recherches fondées sur l'épidémiologie, utilisant des biomarqueurs et analysant les défenses contre les mutations au niveau de la cellule et contre les cellules mutantes au niveau des tissus et de l'organisme.

**1.5** Pour analyser et quantifier la contribution des différentes causes, plus de poids devrait être donné aux revues générales fondées sur des faits plutôt qu'aux résultats des publications individuelles. Les données disponibles doivent, en effet, être analysées avec la plus grande rigueur en se méfiant des conclusions hâtives fondées sur des faits incertains. Les conflits d'intérêt des personnes effectuant ces analyses doivent être déclarés.

**1.6** Il faut lutter contre les biais de publication. Un registre de toutes les études épidémiologiques en cours, en particulier les études prospectives, devrait être établi et tous les résultats positifs et négatifs devraient être colligés. Les grands journaux scientifiques et médicaux ne devraient accepter que les publications correspondant à des recherches ayant été enregistrées.

### 2 Recommandations aux administrations et aux fondations nationales et internationales soutenant la recherche

**2.1** Des études à long terme doivent être mises en œuvre avec suivi des individus depuis le début de leur vie in-utéro jusqu'à 50 à 60 ans afin de mieux comprendre les facteurs influençant la santé.

**2.2** Les données des registres du cancer doivent être rassemblées et rendues disponibles de façon régulière. Normalement, un délai supérieur à trois ans n'est pas acceptable. En France, dans le contexte du plan Cancer 2003-2008, la surveillance de la population a été améliorée et plusieurs institutions (INVS, AFFSET, INCa) ont la responsabilité de rassembler et d'interpréter les données. Une étroite coopération entre ces institutions est recommandée afin de tenir à jour une base de données constamment consultable, ce qui faciliterait grandement la recherche nationale et internationale.

**2.3** De larges études transversales doivent être mises en œuvre afin d'évaluer les expositions aux facteurs de risque connus ou suspectés. Elles devraient être répétées à intervalles réguliers et être accessibles pour la recherche.

**2.4** Priorité doit être donnée aux études prospectives de grande ampleur (voir 1.1 et 2.1). De nouveaux mécanismes de financement doivent être introduits pour soutenir de tels projets.

### **3. Recommandations concernant l'information du public et des médias**

**3.1** L'accent doit être mis sur des revues générales fondées sur des faits prouvés concernant les causes du cancer. Les évaluations effectuées par des équipes internationales multidisciplinaires devraient bénéficier d'une attention particulière.

**3.2** Les aspects spécifiques de certains cancers et de leurs causes doivent être mis en perspective (par exemple en comparant leur mortalité à celle de l'ensemble des cancers ou des principaux facteurs de risque) plutôt que considérés isolément. Le rôle du hasard, des fluctuations statistiques susceptibles d'être à l'origine de faux positif ou faux négatif, doivent être pris en considération.

**3.3** Le public doit être éduqué afin de pouvoir évaluer les risques du cancer et la façon de les prévenir. Il est important que chaque personne puisse apprendre à apprécier de façon critique les résultats des études sur les risques. L'éducation à la santé à l'école devrait permettre de tels efforts éducatifs.