

GROUPE INTER-AGENCES

THEME E



n° 18471

# GENOTOXICITE

~

RAPPORT DE PROJET

Février 1996

D.AMBROISE, PH.HARTEMANN

Laboratoire d'Hygiène et de Recherche en Santé Publique  
Université de NANCY I

&

P.VASSEUR

Centre des Sciences de l'Environnement  
Université de METZ

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>2</b>
<b>II. CANCEROGENESE</b>	<b>2</b>
1. LES COMPOSES A ACTION GENOTOXIQUE	3
2. LES COMPOSES A ACTION NON GENOTOXIQUE (OU EPIGENETIQUE)	4
<b>III. APPRECIATION DU RISQUE CANCERIGENE</b>	<b>6</b>
<b>PHASE 1 : IDENTIFICATION DU DANGER</b>	<b>6</b>
1. METHODES	6
2. LIMITES DES METHODES D'ETUDE	8
<b>PHASE 2 : APPRECIATION DE L'EXPOSITION</b>	<b>10</b>
<b>PHASE 3 : RELATION DOSE-EFFET</b>	<b>10</b>
1. NOTION D'EFFET	10
2. NOTION DE DOSE	10
<b>PHASE 4 : QUANTIFICATION DU RISQUE</b>	<b>11</b>
1. APPROCHE PAR UN FACTEUR D'INCERTITUDE	11
2. APPROCHE MECANISTIQUE	12
<b>IV. DONNEES ACTUELLES</b>	<b>15</b>
<b>DONNEES CONCERNANT LES PHENOMENES DE CANCEROGENESE EN MILIEU AQUATIQUE</b>	<b>15</b>
1. OBSERVATION D'EFFETS PRECOCS	15
2. OBSERVATION D'EFFETS CANCERIGENES	15
<b>DEMARCHES DE PRISE EN COMPTE ACTUELLES</b>	<b>16</b>
1. APPROCHE PAR UN FACTEUR D'INCERTITUDE	16
2. APPROCHE MECANISTIQUE	17
<b>V. DEMARCHE PROPOSEE</b>	<b>19</b>
<b>VI. CONCLUSION</b>	<b>21</b>
<b>ANNEXE 1 : Classification des composés selon leur potentiel cancérigène</b>	<b>26</b>
<b>ANNEXE 2 : Evaluation de la qualité des données</b>	<b>30</b>
<b>ANNEXE 3 : Données concernant la cancérogénèse de quelques produits.</b>	<b>31</b>

## I. INTRODUCTION

Dans le cadre d'une étude sur les critères de qualité concernant les micropolluants dans les milieux aquatiques, le groupe inter-agences a souhaité aborder le problème posé par les produits génotoxiques. Ces substances sont responsables d'effets à très long terme, pouvant survenir à des doses auxquelles aucune toxicité aiguë n'est observable. La prise en compte de ces phénomènes dans l'élaboration des critères de qualité des milieux aquatiques est envisagée afin de limiter les risques pour les organismes et les milieux aquatiques.

La première partie de ce travail est consacrée à une revue des mécanismes de cancérogenèse. Une deuxième partie présente la démarche utilisée pour apprécier la capacité d'une substance à exprimer ce type d'effets et le risque qui en découle. La troisième partie expose les modes de prise en compte actuels des effets cancérogènes dans l'élaboration des critères de qualité des eaux superficielles et souligne les principales différences internationales.

Enfin, la dernière partie de cet exposé fait le point des éléments disponibles et propose une attitude face au problème posé par les phénomènes de cancérogenèse en milieu aquatique.

## II. CANCEROGENESE

L'exposition d'un organisme animal à certains xénobiotiques peut donner lieu au développement d'un processus tumoral. Ceci nécessite cependant toute une série d'événements que l'on résume par le terme de cancérogenèse. Un certain nombre d'interactions entre le produit, ou ses dérivés, et les constituants des cellules conduisent à la modification des mécanismes qui contrôlent leur croissance et leur différenciation.

Trois phases principales sont classiquement décrites :

- l'initiation qui consiste en la transformation d'une cellule normale en une cellule initiée, dont le génome est le siège d'altérations permanentes,
- la promotion durant laquelle la cellule initiée sera amenée à se diviser pour donner une masse de cellules tumorales,
- la progression de ces cellules au travers des différents stades de la bénignité à la malignité.

Les composés chimiques peuvent agir sur l'une ou l'autre de ces étapes ou sur les deux. Des virus ou des facteurs physico-chimiques tels que les rayonnements ionisants peuvent aussi être à l'origine de phénomènes de cancérogenèse, par des mécanismes identiques à ceux impliquant les substances chimiques.

La connaissance des mécanismes d'action des substances permet de distinguer deux classes : substance à action génotoxique et substance à action non génotoxique (Léonard, 1990).

### III- PROPOSER UNE APPROCHE POUR LES HAP

Cette analyse devrait permettre de proposer une approche pour les HAP tenant compte du milieu sédimentaire. Cette approche se basera sur des informations de terrain, des données de toxicité classique ou des données de génotoxicité et de cancérogénèse disponibles.

Les concentrations « à risque » ou « de sécurité » obtenues par le modèle devront être confrontées aux concentrations relevées sur le terrain respectivement dans des zones à forte et à faible incidence de cancers, afin d'apprécier leur pertinence. Elles devront aussi être comparées aux critères de qualité pour les sédiments définis par le WRC.

Sur le terrain, les organismes sont toujours soumis à de multiples facteurs cancérogènes. L'exposition aux HAP ne représente qu'un de ces facteurs et ne peut être considérée que comme un élément de référence en terme de risque cancérogène. La démarche proposée ne pourra donc pas être transposée à d'autres composés sans une réflexion préalable sur la validité de l'extrapolation.

## VI. CONCLUSION

La revue des connaissances actuelles en matière de cancérogénèse souligne la complexité de ce phénomène. Deux démarches d'évaluation du risque ont été développées qui s'intéressent à la protection humaine. L'une d'elle repose sur l'utilisation de modèles mathématiques et biologiques qui ne sont pas immédiatement applicables aux milieux aquatiques. L'autre fait appel à un facteur d'incertitude et semble pouvoir s'appliquer plus facilement. Sa mise en place nécessite toutefois la collecte d'informations permettant de définir la valeur des facteurs d'incertitude, la nature des données d'écotoxicité à dériver et la manière de les dériver.

Actuellement les seuls composés pour lesquels suffisamment de données en relation avec la cancérogénèse en milieu aquatique seraient disponibles et permettraient de développer une approche de ce type, sont les HAP. Nous proposons donc que soit réalisée l'analyse de ces informations afin d'élaborer une démarche qui s'appliquerait à ces produits. Cette approche se basera sur des informations de terrain, des données d'écotoxicité classique ou des données de génotoxicité et de cancérogénèse chez les mammifères et/ou les organismes aquatiques. Les valeurs seuils obtenues devront être confrontées aux concentrations observées sur le terrain et aux critères de qualité des sédiments proposés par le WRC.