



WORLD HEALTH ORGANIZATION
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

INDEXED



PRINCIPES APPLICABLES A L'EPREUVE ET
A L'APPRECIATION DE LA CANCEROGENICITE DES MEDICAMENTS

Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS

Genève, 2-7 décembre 1968

DSE/69.3

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

Membres * :

Professeur I. Berenblum, Chef du Département de Biologie expérimentale, Institut Weizmann des Sciences, Rehovot, Israël (Président)

Dr L. Golberg, Research Professor of Pathology, Institute of Experimental Pathology and Toxicology, Albany Medical College of Union University, Albany, N.Y., Etats-Unis d'Amérique (Rapporteur)

Dr F. J. C. Roe, Chester Beatty Institute of Cancer Research, Royal Cancer Hospital, Londres, Angleterre (Rapporteur)

Professeur R. Schindler, Département d'Anatomie pathologique, Université de Berne, Suisse

Professeur P. Shubik, Director, The Eppley Institute for Research in Cancer, University of Nebraska College of Medicine, Omaha, Nebr., Etats-Unis d'Amérique

Professeur H. Terayama, Directeur du Laboratoire de Chimie physiologique, Institut de Zoologie, Université de Tokyo, Japon

Dr B. Terracini, Institut d'Anatomie pathologique, Université de Turin, Italie

Professeur R. Truhaut, Directeur du Centre de Recherches toxicologiques de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Paris, France (Vice-Président)

Représentant d'autres organisations :

Dr J. F. Delafresnaye, Directeur du Bureau de Genève de l'Union internationale contre le Cancer, Suisse

Secrétariat :

Dr A. C. Frazer, Director-General, British Nutrition Foundation, Londres, Angleterre (Consultant)

Dr H. Friebel, Chef du service de la Sécurité thérapeutique des médicaments, OMS (Secrétaire)

Dr H. Halbach, Directeur de la Division de la Pharmacologie et de la Toxicologie, OMS

* N'a pu participer à la réunion :

Dr N. P. Napalkov, Institut N. N. Petrov de Recherche oncologique, Leningrad, URSS.

Dr H. Immich, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne (Consultant)

Professeur P. N. Magee, Courtauld Institute of Biochemistry, The Middlesex Hospital Medical School, Londres, Angleterre (Consultant)

Dr G. E. Paget, Managing Director, Smith, Kline and French Laboratories Ltd., Welwyn Garden City, Herts., Angleterre (Consultant)

Dr L. Tomatis, Chef du Service des Cancérogènes chimiques, Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon, France

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
1. Introduction	5
2. Considérations générales	6
3. Médicaments à éprouver	7
4. Méthodes d'épreuve	9
5. Etudes rétrospectives et prospectives sur l'homme	15
6. Interprétation des résultats	16
7. Mesures et recherches recommandées	18
Annexe. Directives générales pour les nécropsies	20

Un groupe scientifique OMS sur les principes applicables à l'épreuve et à l'appréciation de la cancérogénicité des médicaments s'est réuni à Genève du 2 au 7 décembre 1968. La réunion a été ouverte, au nom du Directeur général, par le Dr H. Halbach, Directeur de la Division de la Pharmacologie et de la Toxicologie, qui a rappelé ce que l'OMS attendait du groupe et indiqué la place de ses travaux dans le programme entrepris pour promouvoir la sécurité d'emploi des médicaments.

1. INTRODUCTION

Conformément à une résolution¹ de la Dix-Septième Assemblée mondiale de la Santé, l'OMS a réuni plusieurs groupes scientifiques² chargés de contribuer à "la formulation de principes et de normes généralement acceptables pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des préparations pharmaceutiques". Le premier de ces groupes s'était occupé de la toxicité des médicaments d'une manière générale, mais n'avait pas examiné en détail la question de la recherche des effets génétiques et cancérogènes éventuels des substances susceptibles d'utilisation thérapeutique. Le présent groupe a donc été réuni pour étudier cette question et, sachant qu'il serait "inopportun de fixer et de prescrire des règlements rigides spécifiant en détail les tests à pratiquer",³ il ne s'est employé qu'à formuler les principes fondamentaux qu'il convient d'appliquer à l'épreuve et à l'appréciation des effets cancérogènes éventuels des médicaments.⁴

Considérant qu'il importe de déterminer l'activité cancérogène possible de tous les médicaments, le groupe a défini à cette fin des priorités qui sont fondées sur différents critères : propriétés chimiques ou biologiques dont on sait qu'elles jouent un rôle dans la cancérogénèse, stade auquel est parvenue l'étude expérimentale et clinique des médicaments considérés, etc. L'appréciation de la cancérogénicité potentielle peut ou non comprendre des épreuves sur l'animal. Le groupe tient en outre à souligner que des études épidémiologiques prospectives et la surveillance des effets chez l'homme sont indispensables pour apprécier correctement l'activité de certains médicaments.

Lorsqu'il a passé en revue les diverses méthodes d'épreuve existantes, le groupe s'est intéressé plus particulièrement à l'interprétation de celles qui font intervenir l'induction expérimentale de sarcomes localisés.

¹ Résolution WHA17.39 (Actes off. Org. mond. Santé, 1964, N° 135, p. 17).

² Les groupes précédents se sont occupés de l'étude préclinique de l'innocuité des médicaments, de la recherche des effets tératogènes éventuels des médicaments et de l'évaluation clinique des médicaments (Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1966, N° 341; 1967, N° 364; et 1968, N° 403, respectivement).

³ OMS, Bureau régional de l'Europe (1964) Symposium sur la toxicologie des médicaments, Copenhague (document multicopié; un petit nombre d'exemplaires sont à la disposition des personnes appelées par leurs fonctions à s'intéresser à cette question).

⁴ Le Comité s'est inspiré pour cela des publications ci-après : Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1961, N° 220; Roe, F. J. C. (1966) Clin. Pharmacol. Ther., 7, 77; Union internationale contre le Cancer (1967) Potential carcinogenic hazards from drugs. /Proceedings of a symposium, Paris, 1965/, Berlin, Heidelberg & New York, Springer (IUGC Monograph Series, vol. 7); Weisburger, J. H. & Weisburger, E. K. (1967) Meth. Cancer Res., 11, 307; Société européenne pour l'Etude de la Toxicité des Médicaments (1964) Evaluation de l'activité cancérogène potentielle d'un médicament, Amsterdam, Excerpta Medica Foundation (Proceedings, vol. 3); et Union internationale contre le Cancer (1969) Carcinogenicity testing, Genève (IUGC Technical Report N° 2).

Le groupe est parvenu à cette conclusion importante que la mise en évidence de la cancérogénicité d'une substance chez l'animal n'interdit pas nécessairement et dans tous les cas l'utilisation thérapeutique de cette substance chez l'homme, à condition qu'elle ait lieu sous surveillance médicale rigoureuse.

2. CONSIDERATIONS GÉNÉRALES

Dans le présent rapport, le terme "médicament" désigne "toute substance ou produit utilisé ou destiné à être utilisé en vue de modifier ou d'étudier un système physiologique ou un état pathologique, dans l'intérêt du sujet auquel il est administré".¹

L'utilisation d'agents ou de dispositifs appliqués sur le corps ou dans l'organisme à des fins de prothèse ou de contraception ne cesse de se développer. Ces agents et dispositifs sont faits de diverses matières qui sont souvent de composition nouvelle; bien que beaucoup des considérations présentées dans les pages qui suivent leur soient applicables, la question de leur cancérogénicité potentielle n'est pas étudiée; il conviendrait donc d'envisager la possibilité de réunir un groupe d'experts pour l'examiner.

Le groupe a jugé nécessaire d'établir une distinction entre les médicaments qui sont déjà d'usage général et ceux qui ne sont pas encore sur le marché. Seul un pourcentage relativement faible des très nombreuses substances chimiques déjà utilisées en pharmacothérapie a fait jusqu'à présent l'objet d'épreuves de cancérogénicité. La question de l'ordre de priorité à observer pour l'étude de ces médicaments est examinée plus loin (section 3).

On sait aujourd'hui que divers composés chimiques sont cancérogènes aussi bien pour les animaux que pour l'homme. Parmi ces composés, qui ont fait l'objet de multiples études, figurent plusieurs agents thérapeutiques. Certaines des premières études sur la cancérogénèse ont été suscitées par l'observation de cancers iatrogènes, principalement dus à l'exposition aux rayonnements ionisants.

Des cas de cancer consécutifs à l'administration de certains médicaments comme la chloronaphazine et le thorotrast ont été signalés. Diverses observations incitent à penser que d'autres composés, comme le diéthylstilboestrol, le phénylbutazone et les dérivés inorganiques de l'arsenic, sont cancérogènes pour l'homme. D'autres encore, comme la thio-urée, l'isoniazide et le fer-dextrane, sont cancérogènes dans certaines circonstances pour les animaux d'expérience, mais aucun cas de cancer associé à l'utilisation de ces substances n'a encore été observé chez l'homme. Si l'on n'a pas de preuve de la cancérogénicité pour l'homme de composés dont on sait qu'ils sont cancérogènes pour les animaux, c'est principalement à cause des difficultés que soulève l'exécution d'études épidémiologiques rétrospectives. Comme le cancer met parfois plusieurs dizaines d'années à s'installer chez l'homme, l'usage d'un médicament peut se généraliser avant que sa cancérogénicité devienne apparente. Dans ces conditions, ce sont probablement des études épidémiologiques prospectives bien conçues qui permettront d'établir le plus rapidement que certains médicaments peuvent être cancérogènes pour l'homme.

Dans le passé, la plupart des substances cancérogènes pour l'homme ont été reconnues comme telles par l'observation de leurs effets chez l'être humain et leur cancérogénicité a été ensuite confirmée par des études sur l'animal. Au stade actuel de développement de la surveillance des effets des médicaments sur l'homme, ce sont encore les épreuves pratiquées sur des animaux de laboratoire qui constituent la meilleure garantie. Il faut toutefois s'employer à obtenir davantage de données sur l'action des médicaments chez l'homme. En l'absence d'un système de surveillance, ce n'est que lorsque les effets d'un agent thérapeutique sont à la fois insolites et impressionnants que l'existence d'un rapport de cause à effet a des chances d'être observée. Même lorsque la causalité est évidente, elle risque de ne pas être reconnue

¹ Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1967, N° 341, p. 7.

immédiatement. Si un médicament provoque des tumeurs d'un type déjà très répandu, il est exclu qu'on puisse s'en apercevoir sans un système bien organisé de surveillance des effets des médicaments sur l'homme.

La question de l'appréciation de la cancérogénicité potentielle des additifs alimentaires a été étudiée par un comité mixte FAO/OMS d'experts en 1960.¹ Plus récemment, un groupe scientifique de l'OMS a examiné les conclusions qu'il convient de tirer de l'apparition de sarcomes localisés à la suite de l'injection sous-cutanée d'additifs alimentaires.² Bien qu'il existe des analogies entre les épreuves de cancérogénicité des substances thérapeutiques et des additifs alimentaires, le présent groupe a jugé souhaitable d'examiner le problème de l'appréciation des effets cancérogènes éventuels des médicaments tel qu'il se pose actuellement, compte tenu des observations pratiques les plus récentes et de l'évolution des connaissances théoriques. En outre, si les principes applicables à l'appréciation de l'activité cancérogène des médicaments et des additifs alimentaires sont semblables, les conclusions à tirer des résultats des épreuves quant à la cancérogénicité potentielle de telle ou telle substance pour l'homme font intervenir des considérations assez différentes.

De même que, pour toute évaluation de la sécurité d'emploi d'un médicament, il est indispensable de définir clairement les conditions dans lesquelles il doit être utilisé, il faut, pour apprécier sa cancérogénicité éventuelle, tenir compte des usages pour lesquels il est recommandé. Dès que ces usages sont modifiés ou étendus, une nouvelle évaluation devient nécessaire.

Des risques de cancérogénicité, et par conséquent la nécessité d'apprécier ces risques, existent dans le cas de tous les médicaments. Il est impossible de prévoir à coup sûr si telle substance aura ou non des effets cancérogènes en se fondant uniquement sur sa structure chimique ou sur son activité biologique, mais ces propriétés suffisent parfois à lui donner un rang de priorité élevé parmi les produits qui doivent faire l'objet d'épreuves de cancérogénicité. Le fait que l'administration d'un médicament ne provoque pas l'apparition de tumeurs est le plus sûr critère de non-cancérogénicité. Les observations faites sur l'homme sont rarement suffisantes et les expériences réalisées sur les animaux de laboratoire permettent généralement d'arriver plus rapidement à des conclusions.

3. MEDICAMENTS A EPROUVER

3.1 Epreuve et appréciation

Tout au long du présent rapport, il est fait une distinction entre l'épreuve de la cancérogénicité d'un médicament chez l'animal et l'appréciation de sa cancérogénicité potentielle pour l'homme. Cette appréciation peut être fondée sur les résultats d'expériences faites sur l'animal ou sur d'autres données, notamment les caractéristiques du médicament, la façon dont il sera probablement employé, divers renseignements d'ordre épidémiologique, etc. Il ressort parfois de ces données que, dans le cas de tel ou tel médicament, il serait inutile de procéder à des expériences sur l'animal.

3.2 Priorités

Il est indispensable d'évaluer la cancérogénicité potentielle pour l'homme de tous les médicaments. Cette évaluation permet de déterminer s'il convient de procéder à des expériences sur l'animal. A ces expériences, il est possible d'assigner des priorités différentes selon les cas.

¹ Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1961, N° 220.

² Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1967, N° 348, p. 20.

La mise au point d'un nouveau médicament et son introduction dans l'arsenal thérapeutique courant comportent quatre stades distincts : études sur l'animal, études initiales sur l'homme, essais thérapeutiques et surveillance après mise en circulation (cette surveillance est maintenant assurée pendant au moins deux ans). Certains médicaments doivent être soumis à des épreuves de cancérogénicité dès le premier stade, d'autres peuvent ne l'être qu'aux stades suivants. A chaque stade, il est nécessaire de procéder à une nouvelle évaluation, en tenant compte des nouvelles données qui peuvent avoir été recueillies entre-temps.

La détermination du stade auquel il convient de procéder à des épreuves de cancérogénicité pose nécessairement des problèmes complexes, qui sont examinés ci-après.

3.2.1 Médicaments devant être éprouvés avant d'être administrés à l'homme

Dans le cas de certains composés, le risque de cancérogénicité est si réel qu'on ne saurait envisager de les administrer à l'homme, qu'il s'agisse de malades ou de volontaires en bonne santé à moins que des expériences sur l'animal n'aient montré au préalable qu'ils n'ont probablement pas d'activité cancérogène. Cependant, il faut parfois déroger à cette règle dans certains cas particuliers, lorsque le besoin thérapeutique est si grand qu'aucun délai ne serait admissible.

Certaines catégories de composés qu'il est indispensable d'éprouver à ce stade sont examinées dans les deux sections ci-après.

Médicaments chimiquement apparentés à des cancérogènes connus. On découvre sans cesse que de nouvelles structures chimiques sont associées à une activité cancérogène mais il n'existe pas de règles générales qui permettent de déterminer à partir de quel degré d'analogie de structure chimique un médicament peut être considéré comme apparenté à un cancérogène connu. Il est donc indispensable de soumettre à des épreuves tout nouveau composé dont les propriétés chimiques et biologiques ressemblent à celles d'un agent cancérogène, ou dont les métabolites ont des propriétés analogues à celles des métabolites d'un tel agent.

Médicaments exerçant certains effets biologiques particuliers. On a observé expérimentalement que de nombreux cancérogènes ont des effets délétères sur les tissus à croissance rapide (organes hématopoïétiques et muqueuses intestinales, par exemple) en un laps de temps relativement bref et que certains d'entre eux influent sur la mitose. Lorsqu'une substance nouvelle exerce des effets biologiques de ce genre, il est indispensable de la soumettre à des épreuves de cancérogénicité.

3.2.2 Médicaments à éprouver au stade de l'essai clinique

Dans certains cas, il est contre-indiqué d'attendre que le médicament ait été mis en circulation pour procéder à des épreuves de cancérogénicité. Ainsi, la cancérogénicité potentielle de médicaments qui seront probablement administrés pendant de longues périodes ou à certaines catégories de sujets sensibles (nouveau-nés, femmes enceintes ou mères allaitantes, par exemple) doit être éprouvée au stade des essais cliniques si elle ne l'a pas été auparavant.

3.2.3 Médicaments à éprouver après la décision de mise en circulation

Pour tout nouveau médicament, la décision de procéder ou non à des épreuves de cancérogénicité interviendra au plus tard avant la mise en circulation, lorsque les résultats des études faites sur l'homme et sur l'animal seront tous connus. Ces épreuves pourront se faire au cours de la période de surveillance spéciale qui suit la mise en circulation; elles s'imposeront chaque fois que l'on n'aura pas de raisons suffisantes de penser que le médicament considéré ne peut avoir d'effets cancérogènes.

3.2.4 Médicaments déjà en circulation dont la cancérogénicité potentielle doit être éprouvée

De nombreux médicaments déjà en circulation n'ont jamais fait l'objet d'épreuves de cancérogénicité, et leur cancérogénicité potentielle pour l'homme n'a pas été appréciée. L'ordre de priorité à observer dans ce cas est le même que pour les médicaments nouveaux. Des études épidémiologiques renseignent parfois sur l'existence (ou la non-existence) du risque d'induction de cancers.

Le groupe n'était pas appelé à déterminer quels médicaments doivent faire l'objet d'épreuves de cancérogénicité, ou d'une nouvelle appréciation, ni qui doit être chargé des épreuves. Il serait souhaitable d'organiser une autre réunion d'experts pour examiner cette question.

4. METHODES D'EPREUVE

4.1 Epreuves de longue durée sur l'animal

Bien que leurs résultats soient parfois interprétés de façon différente, les épreuves de cancérogénicité des médicaments sont analogues aux épreuves de cancérogénicité d'autres substances, additifs alimentaires et pesticides notamment. La question des épreuves de cancérogénicité à long terme sur l'animal est étudiée dans un certain nombre de publications,¹ mais le groupe a considéré que, vu l'expérience acquise et les nouvelles connaissances accumulées ces dernières années, il était nécessaire de réexaminer certains aspects de ces épreuves.

4.1.1 Identité et pureté du matériel soumis aux épreuves

Il est indispensable de connaître parfaitement la composition et la formule de chaque médicament ainsi que les spécifications² correspondant aux diverses méthodes de fabrication. Ces spécifications sont particulièrement nécessaires pour les produits de composition inconnue, comme les extraits de végétaux ou de tissus animaux. Des considérations analogues pour le cas des additifs alimentaires ont été exposées ailleurs.³

4.1.2 Métabolisme du médicament

Dans le choix des animaux à utiliser pour les recherches toxicologiques visant à prévoir les effets nocifs possibles d'un médicament pour l'homme, il convient de tenir compte de la façon dont ce médicament est métabolisé dans différentes espèces animales, et notamment chez l'homme. Cela est d'autant plus facile que ces recherches sont souvent entreprises aux premiers stades de la mise au point d'un médicament nouveau. Toutefois, s'il s'agit d'un médicament dont la cancérogénicité doit être éprouvée avant qu'on puisse l'administrer à l'homme, on est contraint de choisir les animaux sans savoir comment le médicament est métabolisé chez l'homme. S'il apparaît par la suite que le médicament peut être administré à l'homme, il faudra comparer la façon dont il est métabolisé chez l'animal d'expérience et chez l'homme avant toute appréciation définitive de sa cancérogénicité potentielle.

¹ Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1961, N° 220; Clayson, D. N. (1962) Chemical carcinogenesis, London, Churchill, pages 55-100; US National Research Council, Food Protection Committee (1960) Problems in the evaluation of carcinogenic hazard from use of food additives, Washington, D.C. (Publication 749); Hueper, W. C. & Conway, W. D. (1964) Chemical carcinogenesis and cancers, Springfield, Ill. Thomas, pages 403-604; Société européenne pour l'Etude de la Toxicité des Médicaments (1964) Evaluation de l'activité cancérogène potentielle d'un médicament, Amsterdam, Excerpta Medica Foundation; Union internationale contre le Cancer (1969) Carcinogenicity testing, Genève (IUCC Technical Report N° 2).

² Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1967, N° 341, p. 12.

³ Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1961, N° 220; 1967, N° 348.

4.1.3 Animaux utilisés pour les épreuves de cancérogénicité

Rongeurs. Les spécialistes sont généralement d'avis que le rat, la souris et le hamster conviennent pour ces épreuves. Jusqu'à présent, on a surtout utilisé le rat et la souris, mais il y a lieu de penser que le hamster se prête à l'épreuve de certaines amines aromatiques. On sait que le cobaye est réfractaire à l'action de certains cancérogènes et qu'il faut s'abstenir de l'utiliser dans la pratique courante. Le lapin ne convient guère pour les épreuves de cancérogénicité. Il n'est pas exclu que le rat déserticole et le lemming des stepes puissent être un jour utilisés à cette fin, mais on ne dispose pas encore de données suffisantes pour en juger.

Chien. Il est toujours recommandé d'utiliser le chien pour l'épreuve des substances du groupe des amines aromatiques que l'on soupçonne de provoquer des tumeurs de la vessie, mais certaines études actuellement en cours montreront peut-être qu'il n'est pas irremplaçable. En effet, il faut parfois attendre jusqu'à sept ans pour qu'apparaissent des tumeurs chez des chiens auxquels on a administré des substances qui provoquent le cancer de la vessie. D'une manière générale, le chien est difficilement utilisable pour les épreuves de cancérogénicité.

Singe. Certaines études récentes montrent que le singe est sensible à divers agents cancérogènes et qu'on pourra probablement l'utiliser pour l'évaluation de la cancérogénicité, en particulier dans le cas de certaines préparations hormonales.

Autres mammifères n'appartenant pas à l'ordre des rongeurs. En dehors des rongeurs, aucun mammifère ne peut être actuellement recommandé pour les épreuves de cancérogénicité en général. Il y aurait avantage à trouver d'urgence un tel animal.

Truite. Selon certains auteurs, des hépatomes pourraient être expérimentalement provoqués chez la truite, mais il est à craindre que ce poisson ne soit guère utilisable pour l'épreuve de médicaments faute de données pharmacologiques de base le concernant.

Oiseaux. On sait que les oiseaux, en particulier le mélopsitte ondulé, le canard, la poule et la caille, sont sensibles aux cancérogènes, mais il faudra rassembler davantage de données de base sur ces oiseaux avant de pouvoir en recommander l'utilisation courante dans les épreuves de cancérogénicité.

Souches. Il est facile d'obtenir des souches de rats et de souris, tant endogames qu'exogames, mais seules les souris endogames ont fait jusqu'à présent l'objet d'études approfondies. On dispose aussi depuis peu de hamsters endogames. Pour la plupart des épreuves de cancérogénicité, on peut utiliser des colonies endogamiques constituées à partir de rongeurs exogames, mais il est parfois plus facile de déceler les effets des agents cancérogènes dans des souches endogames. Dans la mise au point des épreuves portant sur des médicaments dont la structure ou l'activité biologique sont analogues à celles d'agents cancérogènes connus, il importe de tenir compte des particularités que présentent certaines souches.

Protection des animaux contre les agents pathogènes. Pour les épreuves de cancérogénicité comme pour toutes les épreuves de longue durée, il est d'importance primordiale d'utiliser des animaux bien portants. Une technique permettant de réduire les risques de maladie infectieuse ou parasitaire est largement utilisée depuis une dizaine d'années. Après extraction des foetus à terme par césarienne, les animaux et leur progéniture sont protégés de tout contact avec des agents infectieux. Les colonies ainsi constituées et élevées à l'abri des agents pathogènes peuvent être à peu près totalement protégées contre certaines infections - le rat contre la pneumonie chronique, la souris contre l'ectromélie, les infections à Pseudomonas et la salmonellose. Ces animaux jouissent généralement d'une meilleure santé et d'une plus grande longévité que les membres de colonies non protégées, mais ils ne bénéficient pas

pour autant de l'immunité. Quels que soient les animaux utilisés pour les épreuves de cancérogénicité, il importe d'observer et de noter les conditions dans lesquelles ils ont été élevés, ainsi que les infections et infestations dont ils peuvent être atteints.

Animaux nouveau-nés ou à la mamelle. L'utilisation d'animaux nouveau-nés présente parfois des avantages : elle permet par exemple d'obtenir des résultats positifs plus rapidement et avec une moindre quantité du matériel à éprouver. Ces avantages ne sont toutefois pas suffisants pour que l'on puisse recommander d'employer des animaux nouveau-nés ou à la mamelle de préférence à des adultes pour les épreuves de cancérogénicité. Si l'on n'administre la substance à étudier qu'au cours des premiers jours ou des premières semaines de vie de l'animal, l'exposition risque d'être insuffisante, de sorte qu'il n'y aura aucune raison de considérer un résultat négatif comme valable, même si la période d'observation porte sur la majeure partie de la durée normale de vie de l'espèce utilisée.

4.1.4 Elevage des animaux

Alimentation. Etant donné la présence de cancérogènes naturels, en particulier d'aflatoxines, dans les aliments composés pour animaux, il a fallu utiliser des aliments semi-synthétiques pour les études sur les cancérogènes, ce qui a conduit à réexaminer la question des régimes alimentaires auxquels sont soumis les animaux servant aux études toxicologiques en général. Il apparaît que, dans la plupart des cas, aucun contrôle n'est exercé sur la présence dans les aliments commerciaux d'agents cancérogènes naturels, de résidus de pesticides ou de substances ajoutées intentionnellement ou non. Pour procéder à des épreuves de cancérogénicité dûment contrôlées, il faut donner aux animaux une alimentation bien déterminée dont la teneur en impuretés est connue. Aucun régime alimentaire semi-synthétique ne peut actuellement être recommandé, mais il faut espérer que les recherches entreprises permettront de mettre au point des régimes qui soient à la fois nutritionnellement satisfaisants et d'un coût abordable.

Air. L'atmosphère de la plupart des agglomérations urbaines est polluée par des substances chimiques reconnues comme cancérogènes. On ne peut, pour le moment, recommander aucun système de filtrage entièrement satisfaisant pour les animaleries, mais il y a lieu d'espérer que la poursuite des recherches qui se font dans ce domaine permettra de combler cette lacune.

Pesticides. Il convient de mettre en garde tous ceux qui s'occupent d'élever des colonies d'animaux d'expérience contre les inconvénients que présente l'emploi excessif de pesticides, d'antiseptiques et d'autres produits chimiques dans les animaleries. En dehors du fait que ces produits risquent d'être cancérogènes, ils peuvent modifier la réponse des animaux aux médicaments.

Eau. Il n'y a apparemment pas de raison de faire boire aux animaux de l'eau distillée plutôt que de l'eau du robinet. Au demeurant, l'eau distillée ou traitée chimiquement risque souvent de contenir des polluants adventices.

On a recommandé d'ajouter de l'hypochlorite à l'eau de boisson pour protéger les souris contre les infections à Pseudomonas. Il semble toutefois que cette pratique soit à déconseiller puisqu'il existe d'autres moyens de prévenir cette infection - emploi de colonies d'animaux protégées contre les agents pathogènes, par exemple - et que l'hypochlorite risque d'entraver l'action des cancérogènes.

4.1.5 Plan d'expérience

Nombre d'animaux. La première condition à remplir est de formuler avec précision la question à laquelle l'expérience envisagée a pour but de répondre. A ce stade, les données statistiques suivantes sont nécessaires :

- 1) incidence probable des tumeurs dans le groupe témoin, compte tenu des observations déjà faites sur les animaux qui seront utilisés;
- 2) taux de mortalité non cancéreuse à prévoir pour l'ensemble de l'expérience;
- 3) différence minimale entre l'incidence des tumeurs dans les divers groupes d'épreuve et groupes témoins que l'expérience doit permettre de déceler;
- 4) degré de confiance avec lequel on doit pouvoir déceler cette différence;
- 5) données attestant que l'on peut se contenter d'observations qualitatives (présence ou absence de tumeurs chez tel ou tel animal) ou indiquant qu'il faut aussi tenir compte de facteurs quantitatifs, notamment du temps qui s'est écoulé avant qu'apparaissent les tumeurs.

Muni de ces données, un statisticien est à même de calculer le nombre minimal d'animaux que doit comprendre chaque groupe pour que l'expérience puisse fournir une réponse valable aux questions posées. Il est parfois indiqué d'utiliser des groupes légèrement plus nombreux afin de se prémunir contre les décès imprévus qui pourraient être causés notamment par la toxicité du composé à l'épreuve.

S'il est impossible de procéder ainsi, l'effectif des groupes sera établi par d'autres méthodes.¹

Sexe. Sauf pour l'épreuve de la cancérogénicité liée à des facteurs hormonaux, il est indispensable d'utiliser des animaux des deux sexes étant donné qu'il y a de nombreux exemples de différences liées au sexe dans la réponse à certains agents cancérogènes connus.

Nombre d'espèces. Il convient d'utiliser au moins deux espèces différentes.

Groupes témoins. Bien qu'il soit très important de connaître les antécédents des colonies animales utilisées, il faut dans tous les cas inclure dans l'expérience des groupes témoins d'animaux non traités. Lorsque la nature du véhicule employé pour administrer le médicament l'exige, il faut prévoir un groupe témoin auquel on administrera uniquement ce véhicule. La répartition des animaux entre les différents groupes utilisés pour l'expérience doit toujours être statistiquement aléatoire.

Lorsqu'il est particulièrement indiqué de soumettre un médicament à des épreuves de cancérogénicité en raison d'analogies entre sa structure chimique ou ses effets biologiques et ceux d'un cancérogène connu, il faut inclure dans l'expérience un groupe témoin positif auquel ce cancérogène sera administré. Dans d'autres cas, il est parfois souhaitable d'avoir un tel groupe à seule fin d'établir que les animaux d'épreuve sont capables d'une réponse à un stimulus cancérogène dans les conditions générales de l'expérience. On peut toutefois s'en dispenser lorsqu'on utilise des animaux dont la sensibilité est connue. Lorsqu'un agent fortement cancérogène est administré à un groupe témoin positif, il faut veiller à protéger le personnel contre tout danger de contamination.

Durée de l'expérience. En règle générale, il vaut mieux commencer d'administrer le médicament le plus tôt possible après le sevrage. Bien qu'apparemment justifiée en principe, la pratique consistant à poursuivre les expériences jusqu'à la fin de la vie présente des inconvénients. D'ordinaire, l'expérimentation est arrêtée avant; toutefois, sa durée ne doit pas être de moins de deux ans dans le cas du rat et du hamster, ni de moins de 18 mois dans celui de la souris.

¹ Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1961, N° 220; Weisburger, J. M. & Weisburger, E. K. (1967) Meth. Cancer Res., 1, 307; Union internationale contre le Cancer (1969) Carcinogenicity testing, Genève (IUGC Technical Report N° 2).

Choix des doses. Vu l'importance majeure que présente l'établissement de courbes dose-réponse dans les épreuves de cancérogénicité, il est indispensable d'employer au moins trois doses différentes. Dans son cinquième rapport,¹ le Comité mixte FAO/OMS d'experts des Additifs alimentaires a formulé d'utiles recommandations concernant le choix des doses. Certains médicaments peuvent poser des problèmes particuliers si leurs effets toxiques précoces ou tardifs interdisent l'administration de doses importantes. Il est parfois possible de tourner cette difficulté en administrant des doses quotidiennes fractionnées. La plus forte dose utilisée doit être toxique, mais pas au point d'empêcher que la majorité des animaux survive pendant une assez longue période; les doses plus faibles doivent permettre aux animaux de demeurer en bonne santé jusqu'à la fin de leur durée naturelle de vie ou jusqu'à ce que des tumeurs apparaissent.

4.1.6 Mode opératoire

Choix du véhicule. Le solvant ou autre véhicule utilisé pour administrer le médicament dans les études de cancérogénicité doit être choisi avec discernement. La cancérogénicité potentielle du véhicule lui-même ou des impuretés qu'il peut contenir devra être déterminée si elle n'est pas déjà parfaitement connue. Des spécifications rigoureuses sont nécessaires pour garantir que les véhicules utilisés sont d'une pureté satisfaisante.

Voie d'administration. Deux facteurs déterminent le choix de la voie d'administration. Le premier est la voie qu'on utilise ou projette d'utiliser dans la pratique clinique, puisqu'il importe que, dans les expériences, le médicament soit administré par cette même voie. Le second est la nécessité de faire en sorte que les tissus et organes de l'animal d'expérience soient exposés à des concentrations du médicament et de ses métabolites au moins égales, et de préférence supérieures, à celles auxquelles sont exposés les tissus humains. Il faut donc contrôler les concentrations tissulaires du médicament, à moins que d'autres données ne permettent de s'en dispenser. S'il s'agit de médicaments administrés à l'homme par voie buccale, on obtient généralement par la même voie des concentrations tissulaires suffisantes chez les animaux d'expérience. On procédera chaque fois que possible par gavage à la sonde.

Lorsque la voie utilisée dans la pratique clinique ne permet pas d'obtenir des concentrations tissulaires suffisantes, il faut en trouver une autre qui permette d'y parvenir. Au cas où l'on rencontrerait des difficultés en administrant le médicament par injection sous-cutanée (voir section 6.1.1), on envisagera la possibilité d'emprunter la voie intrapéritonéale.

Dans son cinquième rapport, le Comité mixte FAO/OMS d'experts des Additifs alimentaires, après avoir examiné s'il convient d'utiliser deux voies différentes pour éprouver la cancérogénicité des additifs alimentaires,² recommande d'avoir recours dans certains cas à l'"administration par une voie parentérale appropriée".³ Lorsque la voie empruntée dans la pratique clinique est également utilisable pour l'expérimentation et permet d'obtenir des concentrations tissulaires suffisantes, l'administration du médicament par une seconde voie ne présente généralement guère d'intérêt et risque même de causer des difficultés. En conséquence, le groupe ne recommande pas d'utiliser systématiquement deux voies d'administration différentes dans les épreuves de cancérogénicité des médicaments.

Fréquence d'administration. La fréquence d'administration du médicament doit être fonction de la posologie adoptée dans la pratique clinique. Il est donc parfois nécessaire d'administrer quotidiennement le médicament aux animaux, encore que dans certains cas particuliers on puisse se contenter de le faire 5 ou 6 jours par semaine.

¹ Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1961, N° 220.

² Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1961, N° 220, p. 17.

³ Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1961, N° 220, p. 24.

4.1.7 Examen anatomo-pathologique

Il faut procéder à l'autopsie complète de tous les animaux, même de ceux trouvés en état de décomposition. Une inspection quotidienne permettra d'ailleurs de réduire le nombre des cas de décomposition et de cannibalisme. Les observations macroscopiques seront faites par un personnel connaissant bien les techniques d'examen nécropsique, les études microscopiques par des anatomo-pathologistes expérimentés.

La marche à suivre pour l'examen macroscopique et les organes à examiner sont indiqués dans l'annexe au présent rapport. Il serait souhaitable de soumettre les mêmes organes à un examen microscopique, mais cela est malheureusement impossible dans bien des cas. Aussi peut-on se borner dans la pratique courante à examiner au microscope certains organes convenus de tous les animaux (notamment les poumons, le foie, la rate, la vessie et les reins), ainsi que ceux qui présentent des altérations macroscopiques, la carcasse et les autres organes étant conservés dans un fixateur jusqu'à la fin de l'expérience.

Lorsque l'expérience comporte l'administration de différentes doses d'un même médicament, et que la comparaison entre le groupe ayant reçu la plus forte dose et le groupe témoin ne permet pas de conclure à l'existence d'un effet cancérigène, on peut se dispenser de procéder à l'examen histologique des animaux ayant reçu des doses moyennes et faibles.

La normalisation de la nomenclature utilisée en anatomo-pathologie animale faciliterait considérablement les études sur la cancérogénicité.

4.1.8 Présentation des résultats¹

Les résultats doivent être présentés clairement, logiquement et de façon assez détaillée. Les renseignements qui doivent être normalement donnés dans les rapports d'expérience sont énumérés dans une autre publication.²

Il est indispensable que les spécialistes qui s'intéressent à la question puissent avoir connaissance aussi bien des résultats négatifs que des résultats positifs. Comme il est parfois difficile d'obtenir que les résultats négatifs soient publiés, il serait souhaitable que l'OMS envisage la possibilité de créer un système centralisé de collecte et de diffusion des résultats des épreuves de cancérogénicité des médicaments.

4.1.9 Epreuve des contraceptifs hormonaux

Diverses substances synthétiques ou semi-synthétiques entrent dans la préparation des contraceptifs hormonaux, qui sont utilisés parfois pendant une bonne partie de l'existence. L'activité contraceptive de ces substances est liée aux effets hormonaux qu'elles produisent chez la femme. Cependant, il n'est pas exclu qu'elles soient un jour utilisées à d'autres fins, aussi bien chez l'homme que chez la femme. Comme ces substances sont absorbées pendant de longues périodes sans beaucoup de surveillance médicale, il conviendrait d'éprouver leur cancérogénicité en les administrant à des animaux des espèces habituellement utilisées pour ce genre d'épreuves. Pour les raisons déjà mentionnées, les épreuves devraient porter à la fois sur des mâles et sur des femelles.

Etant donné que l'action des hormones varie suivant les espèces et que ces variations risquent d'influer sur les résultats des épreuves, il est indiqué de choisir des animaux dont les réactions aux substances hormonales considérées sont voisines des réactions humaines, c'est-à-dire des primates femelles. Des études épidémiologiques prospectives sur la femme présenteraient également beaucoup d'intérêt à cet égard.

¹ Cette question est étudiée de façon très détaillée dans : Union internationale contre le Cancer (1969) Carcinogenicity testing, Genève (IUC Technical Report N° 2).

² Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1961, N° 220, p. 36.

4.2 Epreuves rapides

Vu la durée et le coût des épreuves de cancérogénicité actuellement pratiquées, il serait souhaitable de découvrir de nouvelles méthodes qui soient à la fois sûres, plus rapides et moins coûteuses. On a essayé à plusieurs reprises de mettre en évidence des corrélations entre la cancérogénicité de certaines substances chimiques et leur aptitude à produire d'autres effets biologiques se manifestant plus rapidement que les tumeurs. Les méthodes élaborées jusqu'à présent sur ces bases présentent un intérêt certain pour la recherche, mais elles ne sauraient remplacer les épreuves de cancérogénicité.

L'implantation simultanée des substances à étudier et de tissus embryonnaires a été utilisée comme moyen d'épreuve rapide, mais on ignore encore si cette technique peut servir à éprouver la cancérogénicité des médicaments.

Certains composés sont à la fois cancérogènes et tératogènes, mais ces deux types d'activité ne sont pas toujours associés. L'absence d'effets tératogènes n'implique donc pas nécessairement l'absence de cancérogénicité.

4.3 Epreuves in vitro

Les nombreuses études sur la transformation cellulaire et la cancérogénèse effectuées ces dernières années sur des cultures de cellules ou d'organes n'ont permis de découvrir aucun cancérogène nouveau. In vivo, certaines substances chimiques non cancérogènes sont métabolisées en dérivés ayant une activité cancérogène, mais elles ne le sont pas toujours dans les cultures cellulaires, d'où des résultats faussement négatifs. Inversement, certains cancérogènes sont rapidement inactivés in vivo mais peuvent donner des résultats faussement positifs dans les cultures cellulaires.

Les épreuves in vitro appellent donc deux réserves importantes : les résultats positifs sont difficiles à interpréter et les résultats négatifs risquent d'être systématiquement considérés comme une preuve de non-cancérogénicité.

5. ETUDES RETROSPECTIVES ET PROSPECTIVES SUR L'HOMME

L'action cancérogène possible d'un médicament chez l'homme peut être étudiée rétrospectivement ou prospectivement. Les premiers indices d'une association entre l'usage de certains médicaments et l'apparition ultérieure du cancer ont été fournis par des études rétrospectives. Si ces études sont indéniablement utiles, elles soulèvent de multiples difficultés et présentent certains défauts. Par exemple, elles font souvent croire à l'existence d'un rapport de cause à effet là où il n'y a que coïncidence. Il est en outre à craindre que, enquêteurs et patients connaissant trop bien la maladie considérée, les réponses ne soient entachées d'erreurs systématiques.

C'est notamment pour éviter ces difficultés que les méthodes d'étude prospective ont été mises au point et ce sont des études prospectives qui ont permis de confirmer l'association entre l'usage de la cigarette et le cancer bronchogène chez l'homme, association dont l'existence avait été suggérée par des études rétrospectives. Cependant, les études prospectives soulèvent elles aussi des difficultés :

- 1) il est concevable que, dans certaines maladies, ce soit le processus pathologique, et non le médicament utilisé, qui joue un rôle dans l'apparition du cancer. La nécessité de différencier ces facteurs vient souvent compliquer les études prospectives;
- 2) il est souvent impossible de disposer d'un groupe témoin de sujets non traités par le médicament considéré (de tuberculeux non traités par l'isoniazide, par exemple);

3) les effets du médicament étudié sont parfois difficiles à distinguer de ceux a) d'autres médicaments administrés en même temps, b) de facteurs cancérigènes connus comme l'usage du tabac, c) de facteurs alimentaires, d) de l'irradiation thérapeutique, et e) de divers facteurs du milieu dont on sait qu'ils influent sur la genèse du cancer chez l'homme. A cet égard, les premières études prospectives avaient le grand défaut de se limiter à une simple comparaison de fréquences; l'analyse à plusieurs variables a considérablement augmenté l'efficacité des méthodes statistiques.

En dehors des études prospectives portant sur certains médicaments déterminés, il existe une autre méthode qui permet d'aboutir à des conclusions d'ordre plus général. En effet, si l'on possède des renseignements sur la consommation réelle de médicaments par l'ensemble de la population d'un pays, on peut comparer l'évolution de l'incidence du cancer avec celle de la consommation de médicaments.

Certains pays mettent actuellement sur pied des systèmes d'interconnexion des différentes archives médicales que l'ordinateur permet aujourd'hui d'utiliser pour la recherche des facteurs du cancer et d'autres maladies.

6. INTERPRETATION DES RESULTATS

6.1 Type de réponse

La réponse des animaux d'expérience aux agents cancérigènes peut prendre une des formes ci-après : 1) incidence accrue d'un ou de plusieurs des types de tumeurs observés chez les témoins; 2) tumeurs se manifestant plus précocement que chez les témoins, sans augmentation de leur incidence; 3) apparition de types de tumeurs inconnus chez les témoins (accompagnée ou non d'un accroissement global du nombre des tumeurs observées chez les témoins); et 4) apparition de tumeurs multiples chez certains animaux, l'incidence mesurée par le nombre d'animaux présentant des tumeurs restant la même. En outre, les tumeurs observées peuvent être, soit bénignes, soit malignes, soit encore appartenir aux deux catégories.

On tient compte aujourd'hui de tous ces types de réponse, sans faire entre eux de distinction pour décider que telle ou telle substance est ou non cancérigène. Or il est clair que la gravité du danger varie selon le type de réponse observé. Il conviendrait donc d'étudier ce problème plus en détail et de faire en sorte que les recommandations pratiques formulées au sujet de telle ou telle substance soient fonction non seulement des dangers mais aussi des avantages qui peuvent résulter de son emploi.

Le problème de la cancérigénicité de l'isoniazide illustre assez bien les difficultés dont il est question ici. Il est établi que ce médicament provoque une augmentation de l'incidence de certains types de tumeurs chez un seul animal, la souris. Vu l'importance que présente l'isoniazide pour la chimiothérapie de la tuberculose, il ne pouvait être question de recommander de renoncer à l'employer en se fondant seulement sur les résultats d'études sur l'animal. Il est toutefois évident que si ces études avaient montré que l'isoniazide provoque de nombreux types de tumeurs chez plusieurs espèces animales, une décision différente aurait été indiquée. Il faudrait par conséquent s'efforcer d'organiser des études prospectives portant sur des sujets humains traités par l'isoniazide tout en menant des études plus approfondies sur l'animal.

6.1.1 Formation de sarcomes chez le rat et la souris

L'importance à attribuer à l'apparition de sarcomes localisés à la suite d'injections sous-cutanées a été examinée en 1966 par un groupe scientifique de l'OMS qui a recommandé "de renoncer à l'injection sous-cutanée dans les épreuves de routine pratiquées pour évaluer

les additifs alimentaires et les contaminants, à moins que certaines conditions spéciales n'exigent un complément de recherches, par exemple lorsque la substance systématiquement administrée à des animaux de laboratoire n'est pas absorbée par les voies digestives".¹

Comme les voies sous-cutanée et intramusculaire sont employées dans la pratique clinique pour l'administration de médicaments à l'homme, il faut examiner quelles conclusions on devrait tirer, aux fins envisagées ici, de l'observation chez le rat et la souris de sarcomes localisés provoqués expérimentalement par ces voies.

Lorsque l'administration d'un médicament par voie sous-cutanée ou intramusculaire est suivie de l'apparition de tumeurs éloignées du point d'injection, les critères de réponse cancérogène définis plus haut sont applicables, qu'il y ait ou non aussi des sarcomes localisés. Il s'agit par conséquent de savoir quelles conclusions il convient de tirer de l'apparition exclusive de tumeurs localisées. L'injection sous-cutanée de substances cancérogènes au rat ou à la souris provoque dans certains cas l'apparition de fibromes ou de sarcomes au point d'injection. Ces tumeurs peuvent ou non résulter de l'action de facteurs physiques,² c'est-à-dire de propriétés physiques de la substance étudiée qui sont sans rapport avec sa cancérogénicité chimique éventuelle. L'apparition des tumeurs peut être consécutive à l'introduction dans l'organisme de substances solides chimiquement inertes ou à la formation localisée de dépôt insolubles d'une substance introduite en solution. En pareils cas, certaines caractéristiques physiques - dimensions du matériel, amollissement éventuel à la température du corps, absence de rugosité à sa surface, etc. - peuvent jouer un rôle déterminant dans l'apparition des tumeurs.

On a d'autre part émis l'hypothèse qu'une ou plusieurs propriétés des solutions injectables (hypertoncité, pH et tenso-activité, par exemple), ainsi que divers facteurs influant sur la vitesse de diffusion de ces solutions dans les tissus à partir du point d'injection avaient peut-être une influence déterminante dans la formation ou la non-formation de tumeurs. Lorsqu'on veut éprouver des médicaments administrés à l'homme par injection sous-cutanée ou intramusculaire, il n'existe pas de moyen simple de déterminer quelle dose il convient d'administrer à un petit animal. L'injection de doses importantes par rapport au poids corporel de l'animal (en particulier s'il s'agit de substances qui s'accumulent au point d'injection), ou l'emploi de solutions relativement concentrées risque de produire des effets physiques dont les conséquences peuvent être différentes de ce qu'elles sont chez l'homme.

On peut partiellement éviter certaines des difficultés inhérentes à l'administration par voie sous-cutanée en répartissant la dose entre plusieurs points d'injection, ce qui réduit les risques de formation de lésions tissulaires cumulatives pouvant provoquer l'apparition d'un sarcome.

Etant donné le rôle que peuvent jouer les propriétés physiques d'une substance dans la formation de sarcomes localisés chez le rat et la souris, il est difficile de tirer des conclusions de l'apparition de tumeurs de ce genre, en particulier si la substance considérée se révèle non cancérogène lorsqu'elle est administrée par d'autres voies. Une étude approfondie de la nature et de l'évolution des altérations tissulaires locales au point d'injection et du processus de leur formation pourrait aider à résoudre le problème.

Si des études complémentaires comprenant des épreuves pratiquées par d'autres voies parentérales ne donnent pas de résultats concluants et si la formation de sarcomes localisés est le seul indice qui incite à penser qu'un médicament administré par voie sous-cutanée est potentiellement cancérogène, le groupe est d'avis que ce médicament peut être utilisé dans la pratique clinique, à condition toutefois que soient prises des mesures appropriées de surveillance.

¹ Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1967, N° 348, p. 20.

² Voir Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn., 1961, N° 220, p. 17.

6.2 Rapports dose-réponse

Comme c'est le cas avec toutes les substances chimiques qui produisent des effets biologiques, il est souvent possible de montrer que la réponse positive obtenue dans une épreuve de cancérogénicité est liée à l'importance de la dose. De l'avis du groupe, il convient de tenir le plus grand compte des rapports dose-réponse établis à l'occasion des épreuves de cancérogénicité pour apprécier les avantages et les risques que présente l'administration d'un médicament à l'homme.

Dans le cas des cancérogènes connus, la dose nécessaire pour obtenir une réponse positive est très variable. Par exemple, une dose quotidienne de quelques µg d'aflatoxine par gramme de poids corporel peut être cancérogène, alors que la dose de diéthylstilboestrol nécessaire est environ 1000 fois plus forte. L'action de nombreux facteurs peut certes modifier la dose nécessaire, mais il n'en reste pas moins que les rapports dose-réponse sont extrêmement différents suivant les cancérogènes.

6.3 Appréciation de la cancérogénicité potentielle pour l'homme

S'il y a lieu de penser que des additifs alimentaires ou des ingrédients entrant dans la composition de produits cosmétiques sont potentiellement cancérogènes, il faut s'abstenir d'utiliser ces substances. Il n'en va pas nécessairement de même pour les médicaments car, dans certains cas, il est légitime d'employer un médicament même si sa cancérogénicité a été expérimentalement démontrée. Le cas de chaque médicament doit donc être apprécié individuellement. Le groupe n'a pas l'intention, et serait d'ailleurs incapable, de formuler des règles précises à cet égard; on ne trouvera donc ci-après que quelques principes d'ordre général concernant les facteurs qu'il importe de prendre en considération.

Certains types de réponse peuvent inciter à penser qu'une longue période d'exposition ininterrompue à un cancérogène donné est nécessaire pour qu'apparaisse une réponse positive. Il va de soi qu'il ne serait guère prudent d'administrer pendant de longues périodes un médicament pour lequel on observe une réponse de ce genre. Il est moins certain qu'il faille s'abstenir de l'administrer une seule fois (ou un petit nombre de fois) à un individu donné. D'autres types de réponse peuvent conduire à considérer qu'un médicament ne présente de dangers que s'il est administré de telle ou telle façon, en injections sous-cutanées par exemple (voir la section 6.1.1); en pareil cas, il ne faut pas nécessairement renoncer à tous les autres modes d'utilisation possibles de ce médicament.

Les médicaments sont utilisés pour le traitement d'affections très diverses, des plus banales aux plus graves, et il arrive qu'un même médicament soit employé à la fois contre des états correspondant à ces deux extrêmes. D'autre part, les médicaments peuvent être administrés une seule fois, ou au contraire, à raison de plusieurs doses par jours pendant de nombreuses années.

De nombreux médicaments déjà en circulation n'ont pas été soumis à des épreuves de cancérogénicité. De graves dangers peuvent en outre résulter de l'usage de médicaments délivrés sans ordonnance médicale. Le groupe recommande en conséquence de soumettre à une surveillance médicale très stricte l'utilisation de tout médicament dont la cancérogénicité a été démontrée expérimentalement.

7. MESURES ET RECHERCHES RECOMMANDEES

Etudes sur l'animal

- 1) Amélioration des méthodes d'étude comparée du métabolisme des médicaments chez l'animal et chez l'homme.

- 2) Extension de l'emploi des techniques de traitement électronique de l'information dans les études de cancérogénicité.
- 3) Mise au point d'épreuves de cancérogénicité qui soient à la fois rapides et efficaces.
- 4) Etude des possibilités d'utilisation de mammifères autres que les rongeurs pour les épreuves de cancérogénicité.
- 5) Etude des facteurs qui modifient le processus de cancérogénèse.
- 6) Recherche d'une association possible entre certains modes d'action pharmacologique et la manifestation de la cancérogénicité.
- 7) Mise au point de régimes alimentaires bien déterminés pour les animaux de laboratoire servant aux études de cancérogénicité.
- 8) Recherches sur les effets cancérogènes possibles d'agents et de dispositifs appliqués sur le corps ou à l'intérieur de l'organisme à des fins de prothèse ou de contraception.

Etudes sur l'homme

Promotion et coordination d'études épidémiologiques prospectives sur la cancérogénicité potentielle de certains médicaments, en particulier des contraceptifs hormonaux. Les organismes nationaux compétents doivent s'efforcer par tous les moyens de faciliter l'exécution de telles études, notamment en rassemblant des données sur les médicaments.

Appréciation de la cancérogénicité potentielle

Examen détaillé des conséquences pratiques de l'utilisation de médicaments cancérogènes ou soupçonnés de l'être. Un médicament dont la cancérogénicité a été démontrée expérimentalement peut être, dans certains cas, utilisé en clinique, mais seulement sous surveillance médicale rigoureuse. Le soin de décider s'il convient ou non d'utiliser de tels médicaments doit être laissé à des personnes connaissant bien tout ce qui concerne, non seulement la cancérogénèse expérimentale, mais aussi la nature et l'usage des médicaments.

Services d'information

- 1) Etablissement d'un registre des médicaments se trouvant déjà sur le marché mondial, et fixation d'un ordre de priorité pour l'appréciation de la cancérogénicité de ces médicaments.
- 2) Diffusion de renseignements précis sur la cancérogénicité des médicaments parmi tous ceux qui sont appelés à les employer.
- 3) Etablissement d'un registre général d'information sur les résultats négatifs et positifs des épreuves de cancérogénicité effectuées sur toutes les substances chimiques (et pas seulement sur les médicaments).

Annexe

DIRECTIVES GENERALES POUR LES NECROPSIES

Il convient de procéder à l'autopsie complète de tous les animaux, y compris ceux qui meurent accidentellement et qui peuvent être trouvés en état de décomposition. Les autopsies doivent faire l'objet de rapports détaillés indiquant notamment la façon dont les animaux ont été sacrifiés. Il est difficile de procéder à des observations valables lorsque les cadavres sont découverts en état de décomposition avancée ou sont dévorés par les animaux survivants, mais on peut éviter en grande partie ces difficultés en procédant à des inspections quotidiennes et en sacrifiant les sujets malades. Lorsque la décomposition est trop avancée pour qu'un examen microscopique soit possible, on peut tirer d'utiles renseignements de l'observation macroscopique. Le personnel qui procède aux autopsies doit bien connaître les techniques d'examen anatomo-pathologique et savoir si les animaux examinés présentaient avant leur mort des signes pathologiques.

On trouvera ci-après une liste complète des examens que doit comprendre l'autopsie. Il ne faut pas oublier toutefois que, dans le passé, des examens plus sommaires ont permis d'identifier des agents cancérogènes et que l'on ne dispose pas toujours du personnel nécessaire pour procéder à une étude très détaillée. En premier lieu, il faut peser le cadavre, apprécier son degré de décomposition et l'examiner minutieusement en prêtant une attention particulière aux lèvres, à la langue, à la cavité buccale, à l'oreille externe, à l'oeil, aux membres, au vagin et à l'anus. On aura préalablement préparé des étalements de sang prélevé sur tous les animaux qui doivent être sacrifiés. Chaque organe sera examiné d'abord in situ puis après excision. Positifs ou négatifs, les résultats de l'examen macroscopique seront notés.

Les organes et tissus ci-après seront examinés : tissus sous-cutanés; tissus mammaires; glandes salivaires; ganglions axillaires, inguinaux et cervicaux; ganglions mésentériques, rénaux, lombaires et ano-rectaux; thymus et ganglions médiastinaux; langue, oesophage; estomac; duodénum; côlon et intestin grêle; rectum; reins; uretères; vessie; urètre; larynx; trachée; poumons; foie et vésicule biliaire; pancréas; rate; thyroïde; parathyroïdes; capsules surrénales; testicules; épидидymes; vésicules séminales et "glande coagulante"; prostate (divers lobes); glandes péri-urétrales et glandes de Littré; ovaires; utérus; col de l'utérus; vagin; yeux; glandes lacrymales; cerveau et méninges; hypophyse; moelle épinière et moelle osseuse.

Dans tous les laboratoires qui procèdent à des épreuves de cancérogénicité, il est souhaitable que les nécropsies soient effectuées selon un mode opératoire normalisé. Celui qui est esquissé ci-après s'est révélé satisfaisant, mais il est bien entendu qu'on peut avoir à procéder différemment dans tel ou tel cas particulier :

- 1) examiner le tissu sous-cutané, le tissu mammaire, les glandes salivaires et les ganglions lymphatiques périphériques;
- 2) ouvrir les cavités abdominale et thoracique et procéder à un examen d'ensemble des altérations éventuelles;
- 3) enlever l'intestin, de l'angle duodéno-jéjunal au rectum (on disséquera soigneusement le mésentère et l'on examinera les ganglions mésentériques);
- 4) enlever les glandes surrénales;
- 5) enlever l'estomac, le duodénum, le pancréas et la rate;
- 6) fendre un fémur et préparer des étalements de moelle osseuse au moyen d'un pinceau à poils fins;

- 7) enlever les reins, les uretères et la vessie; dilater la vessie au moyen d'un fixateur;
- 8) s'il s'agit de femelles, ouvrir le vagin en incisant le pubis, puis enlever le vagin, l'utérus, les trompes et les ovaires;
- 9) s'il s'agit de mâles, enlever les testicules et les vésicules séminales ainsi que la prostate, les glandes péri-urétrales et les glandes de Littré;
- 10) ouvrir et enlever le rectum (en incisant le pubis dans le cas des mâles);
- 11) enlever le foie, disséquer les lobes et ouvrir la vésicule biliaire s'il y a lieu (enlever en même temps le foie et l'ensemble du diaphragme, à moins que celui-ci n'adhère fortement aux poumons);
- 12) examiner les organes rétro-péritonéaux;
- 13) sectionner la mâchoire inférieure en son milieu; enlever en bloc la langue et les organes du cou et du thorax; examiner le palais et le rhinopharynx; examiner le thymus, les ganglions médiastinaux, le coeur, les poumons et la thyroïde;
- 14) ouvrir et disséquer l'oesophage;
- 15) ouvrir la trachée et les bronches souches;
- 16) sectionner l'épine dorsale au niveau des vertèbres cervicales et la tirer pour examiner les tissus sous-cutanés du dos;
- 17) ouvrir l'épine dorsale (lorsque la moelle épinière doit être examinée);
- 18) enlever les yeux et les glandes lacrymales;
- 19) ouvrir le crâne; examiner les méninges; extraire le cerveau; observer et enlever l'hypophyse (s'il s'agit de petits animaux, il peut être plus commode d'extraire l'hypophyse après une brève période de fixation; il est indiqué d'examiner le cerveau après au moins 12 heures de fixation);
- 20) lorsqu'il s'agit d'animaux qui ont été sacrifiés, ouvrir l'estomac, l'intestin, le crâne et l'épine dorsale en dernier lieu afin de pouvoir procéder sans délai à la fixation d'autres organes qui se décomposent rapidement. On dilatera dans tous les cas la vessie, et dans certains cas d'autres organes creux, au moyen d'un fixateur avant de les exciser pour un examen plus approfondi.

Tous les organes, ainsi que la carcasse, seront conservés dans un fixateur jusqu'à la fin de l'expérience. Les reins, les lobes du foie et la rate seront ouverts avant fixation. Peu après la fixation, on examinera le cerveau en pratiquant des coupes transversales en série et l'on retirera la moelle de l'épine dorsale (on enlèvera également l'hypophyse si on ne l'a pas fait auparavant). S'il est nécessaire d'examiner les sinus ainsi que les régions nasopharyngée et ethmoïde, on soumettra le crâne à une décalcification rapide.

Un examen histologique de tous les organes est souhaitable mais souvent impossible. Dans la pratique courante, on pourra se contenter d'examiner : 1) tous les organes présentant des altérations macroscopiques, et 2) les poumons, le foie, la rate, les reins et la vessie. Puisque le cadavre entier est conservé dans un fixateur, l'anatomo-pathologiste pourra si besoin est procéder ultérieurement à l'examen histologique d'autres organes à n'importe quelle étape de l'expérience.