

Dossier de presse

Cancer

Approche méthodologique du lien avec l'environnement

Une expertise collective de l'Inserm

En dépit des efforts importants réalisés dans la recherche sur le cancer depuis plusieurs décennies, l'incidence et la mortalité n'ont pas baissé au même rythme que pour d'autres pathologies. En 1999, les décès par cancer représentaient un quart du total des décès survenus dans les 15 pays constituant l'Union européenne, à l'époque (960 000 décès par cancer par an). Pour les décès prématurés (avant 65 ans), cette part atteint 37 % (261 000 décès) et le cancer constitue la première cause de décès devant la mortalité cardiovasculaire.

Chez les hommes, le cancer du poumon représente 30 % de l'ensemble de la mortalité par cancer (534 000 décès par an). Chez les femmes, c'est le cancer du sein qui prédomine (un décès sur cinq).

L'analyse des données de la mortalité par cancer dans l'Union européenne permet de caractériser la situation de la France. Toutes localisations confondues, le taux de décès par cancer est plus élevé en France pour les hommes que dans les autres pays. Le niveau de mortalité par cancer chez les hommes est supérieur de 50 % en France par rapport à la Suède et de 20 % par rapport au Royaume-Uni. Les taux de décès les plus faibles s'observent en Suède, en Finlande et en Grèce. Cette mauvaise position de la France pour les cancers masculins s'explique en grande partie par des fréquences plus élevées de cancers du poumon, des voies aérodigestives supérieures et du foie.

Ainsi, au début des années 2000, les cancers représentent la première cause de mortalité dans la population masculine en France, et la deuxième cause dans la population féminine après les maladies cardiovasculaires. Comme dans l'ensemble de l'Union européenne, le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme sont respectivement la cause du plus grand nombre de décès par cancer. La France apparaît dans une position plutôt favorable pour les cancers féminins. Cependant, les tendances sont à l'augmentation de la mortalité pour le cancer du poumon compte tenu de la progression du tabagisme chez les femmes depuis les années 1960.

Il est généralement admis que l'exposition environnementale est impliquée dans l'origine de la majorité des cancers. L'estimation selon laquelle la moitié des cas de cancers pourrait être évitée en appliquant les connaissances étiologiques existantes reste très débattue, à défaut de critères faisant consensus dans la communauté scientifique.

C'est dans ce contexte que l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale (AFSSE) a sollicité l'Inserm pour, en premier lieu, recenser les cancers qui présentent en France une augmentation de l'incidence et de la mortalité, cette double augmentation étant susceptible de traduire une augmentation du risque environnemental.

En second lieu, le groupe d'experts réuni par l'Inserm a évalué les différents critères (épidémiologiques, toxicologiques, génétiques) nécessaires pour étudier le rôle des facteurs environnementaux dans la survenue d'un cancer, et mesurer le risque attribuable à chacun d'eux.

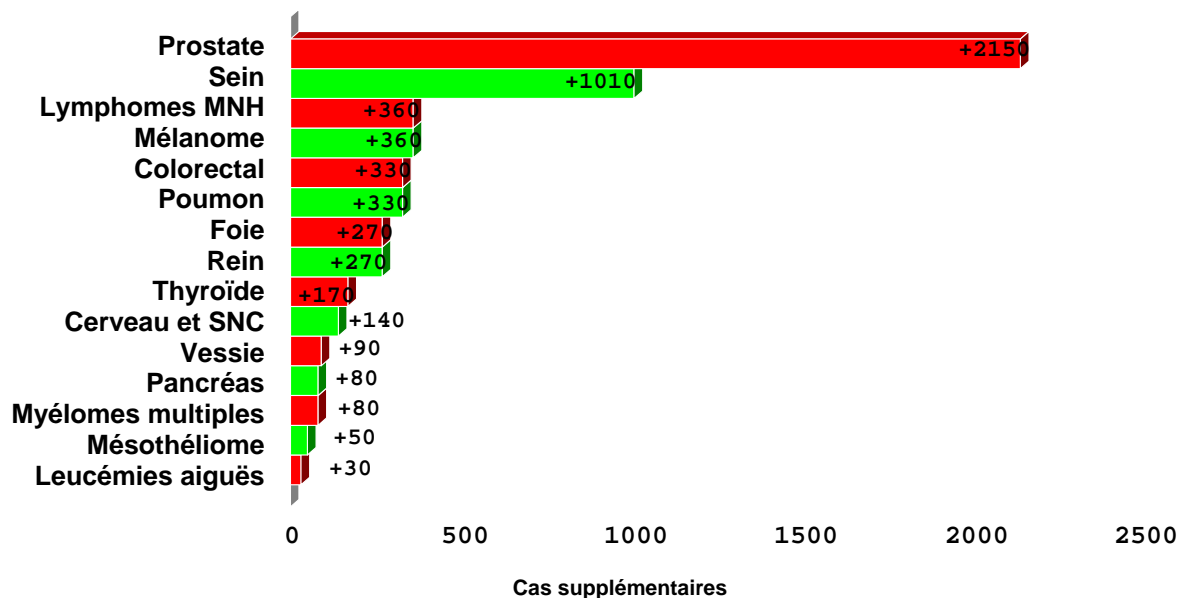
Quels sont les cancers dont l'incidence et la mortalité augmentent en France ?

Cancers de l'adulte

Entre 1980 et 2000, le nombre de nouveaux cas annuels de cancer chez l'adulte en France est passé de 170 000 à 278 000, soit une augmentation de 63 %, un peu plus importante chez les hommes (97 000 à 161 000 ; 66 %) que chez les femmes (73 000 à 117 000 ; 60 %). Cette augmentation est due pour près de moitié à l'accroissement et au vieillissement de la population. Mais d'autres facteurs peuvent aussi l'expliquer : meilleur diagnostic ou surveillance de la population plus efficace...

Pour analyser l'influence respective de ces différents facteurs sur la fréquence des cancers, il est essentiel d'observer la tendance de l'incidence par localisation tumorale. Chez l'homme, les cinq cancers dont l'augmentation d'incidence a été la plus forte entre 1978 et 2000 sont : le mélanome de la peau, le cancer de la prostate, le cancer du foie, le mésothéliome de la plèvre et le lymphome malin non hodgkinien. Chez la femme, ce sont le mésothéliome de la plèvre, le cancer de la thyroïde, le cancer du poumon, le mélanome de la peau et le rein.

Le cancer de la prostate chez l'homme et le cancer du sein chez la femme représentent à eux seuls plus de 50 % des nouveaux cas supplémentaires de cancer dus à l'augmentation de l'incidence. Le mésothéliome dont l'augmentation relative de l'incidence est une des plus importantes ne représente que 0,8 % des nouveaux cas supplémentaires chaque année.



Augmentation annuelle de l'effectif des cancers en France entre 1978 et 2000 (d'après Remontet et coll., 2002)

Cancers de l'enfant

En France, on compte près de 1 500 nouveaux cas de cancer chaque année chez l'enfant. Ils surviennent pour moitié avant l'âge de 6 ans. Les leucémies constituent les cancers de l'enfant les plus fréquents, avec 450 nouveaux cas chaque année. Les tumeurs cérébrales arrivent en second rang par leur fréquence, avec environ 300 nouveaux cas par an.

En France¹, aucune tendance à l'augmentation de l'incidence des cancers de l'enfant n'est observée sur la période 1990-1999. Au plan international, pour les pays disposant de données anciennes, c'est surtout l'augmentation des tumeurs solides au cours des années 1980 qui est retrouvée d'un pays à l'autre. L'environnement est probablement en cause dans un certain nombre de cancers de l'enfant que leur incidence augmente ou pas.

Augmentation conjointe de l'incidence et de la mortalité des cancers de l'adulte

Parmi les cancers de l'adulte dont l'incidence croît, certains présentent également une augmentation de la mortalité. Cette augmentation conjointe pourrait traduire une fréquence plus élevée de facteurs de risque environnementaux associés aux cancers concernés.

Cancers chez l'adulte dont l'incidence et la mortalité augmentent en France entre 1980 et 2000 classés par ordre décroissant d'incidence

Localisation	Incidence en 2000	Mortalité en 2000	Augmentation de l'incidence en effectif/an	Augmentation de la mortalité en effectif/an
Poumon	27 743	27 164	334	281
Hémopathies malignes (adultes)*	17 468	9 943	461	227
Foie	5 976	7 850	275	226
Cerveau/SNC adultes	5 300	3 168	140	76
Pancréas	4 887	7 181	80	68
Mésothéliomes de la plèvre	871	1 157	46	27

* Inclus lymphomes MNH ; myélomes multiples ; maladie de Hodgkin ; leucémies aiguës

Parmi l'ensemble des cancers en augmentation, les lymphomes malins non hodgkiniens, les cancers du poumon, du foie, du cerveau et du système nerveux central, du pancréas, et les mésothéliomes de la plèvre, ont présenté une augmentation de l'incidence et de la mortalité, au cours des 20 dernières années.

Les facteurs de risque en question peuvent être aussi bien des facteurs liés aux comportements de l'individu (sédentarité, alcool, tabac actif, exposition au soleil...) que des facteurs environnementaux (exposition professionnelle, tabac passif, pollution de l'atmosphère, de la terre et de l'eau...).

Comment démontrer le rôle des facteurs environnementaux dans la survenue de cancers ?

La contribution de l'environnement dans l'apparition des cancers a été suspectée depuis longtemps. Dès le XVIII^e siècle, la fréquence élevée des cancers du scrotum chez les ramoneurs a été associée à leur environnement professionnel. Au cours des dernières décennies, de nombreux exemples du rôle de l'environnement dans l'apparition de cancers spécifiques ont été établis : tabac et cancer broncho-pulmonaire, amiante et mésothéliome, rayonnement UV et mélanome, trichloréthylène et cancer du rein, etc.

¹ Depuis 2000, toutes les tumeurs décelées chez l'enfant sont enregistrées au niveau national (les hémopathies malignes le sont depuis 1990). En parallèle, les registres régionaux existants continuent à être renseignés.

Les études épidémiologiques

Les études épidémiologiques permettent d'établir des associations entre des facteurs d'exposition et le risque de survenue d'un cancer. Des mesures d'association telles que le risque relatif² sont estimées à partir de ces études afin de quantifier la force de cette association.

En cas d'association positive, c'est-à-dire si le risque de cancer augmente avec l'exposition au facteur considéré, et après avoir autant que possible contrôlé les différents biais possibles des études épidémiologiques, ce facteur est alors considéré comme un facteur de risque.

La preuve absolue (du lien de causalité) existe-t-elle ?

Est-il possible d'obtenir la preuve du lien de causalité entre facteur de risque et survenue d'une maladie ? Selon Hume (1739) suivi en cela par Popper (1959), si une hypothèse de relation causale par exemple peut tout à fait être réfutée par des résultats expérimentaux ou d'observation incompatibles avec cette hypothèse, la preuve d'une hypothèse est au contraire impossible à obtenir et l'on ne peut tout au plus que vérifier, de façon répétée et dans des circonstances différentes, la cohérence des résultats avec cette hypothèse.

En pratique, la démarche retenue par les épidémiologistes est fondée sur un ensemble de critères dont la confrontation permet de juger du degré de plausibilité d'une relation causale.

Ces critères proposés par Hill (1965) sont au nombre de neuf. Les cinq premiers caractérisent la nature de l'association entre le facteur d'exposition considéré et le risque de la maladie étudiée, en fonction des résultats d'études épidémiologiques.

Les quatre derniers concernent la mise en perspective des résultats des études épidémiologiques par rapport aux connaissances biologiques pertinentes pour l'association considérée.

Critères de causalité de Hill (1965) :

- Association forte
- Relation dose-effet
- La cause précède l'effet
- Spécificité de l'association
- Reproductibilité des résultats
- Plausibilité biologique
- Cohérence biologique
- Présence de données expérimentales
- Analogie

Les études toxicologiques

Les travaux sur les mécanismes d'action d'un polluant ou d'un facteur de l'environnement sont conduits dans des systèmes modèles. Les modèles animaux sont souvent utilisés mais leur pertinence par rapport à la situation chez l'homme est parfois mise en cause ou non établie. Ainsi, la dioxine est un puissant cancérigène chez certaines souches de rongeurs. Ses effets chez l'homme semblent beaucoup plus modérés.

De nombreuses questions restent posées quant à l'approche expérimentale en particulier dans le domaine des faibles doses, des mélanges et des modes d'action complexes. De nouvelles technologies pourraient apporter des éléments de réponse.

² Le risque relatif est le risque de survenue d'une maladie donnée parmi les individus exposés à un facteur donné, divisé par le risque correspondant parmi les individus non exposés.

Génotoxiques versus non génotoxiques : une frontière finalement mince ?

Un cancérigène génotoxique est une substance qui peut initier un processus de cancer en induisant une augmentation du taux de mutations ou d'anomalies chromosomiques à l'intérieur d'une cellule ou d'un organisme. Les tests d'étude de toxicité *in vitro* et chez l'animal, sont utilisés pour caractériser ces cancérigènes.

Un cancérigène non génotoxique est une substance qui participe au processus de cancérogenèse (stade de promotion ou progression) sans induire d'augmentation du taux de mutations. L'étude du mécanisme d'action dépend des expertises de chaque laboratoire, de la disponibilité et la pertinence des modèles animaux et des modèles cellulaires.

Bien que les mécanismes d'action des deux types de composés apparaissent distincts, des travaux récents relativisent la séparation entre composés génotoxiques et non génotoxiques : de nombreux composés qui ne sont pas génotoxiques, provoquent un stress oxydant pouvant altérer l'ADN et provoquer par ce biais une génotoxicité comme par exemple la dioxine. Pour d'autres composés non génotoxiques, ce sont leurs métabolites qui sont capables de se fixer à l'ADN, comme le benzopyrène par exemple.

Les études sur la relation dose-réponse

Pour déterminer des priorités d'action, il ne suffit pas d'avoir conclu à l'existence d'un lien de causalité entre une exposition à un agent quelconque et la survenue d'un cancer. Il faut également savoir qui est exposé et à quel niveau. Plus encore, il est nécessaire de connaître l'effet d'une exposition ou d'une dose donnée d'un cancérigène, c'est-à-dire la relation dose-réponse.

Cancérigènes génotoxiques ou non : des effets dose-réponse différents

Pour les cancérigènes génotoxiques, les comités internationaux d'experts les plus reconnus, tels que la Commission Internationale de Protection Radiologique, considèrent que ces cancérigènes ont un mode d'action sans seuil. Selon ces comités, toute dose d'un cancérigène génotoxique est responsable d'un excès de risque de cancer. En conséquence, il devient essentiel de connaître l'allure de la relation dose-réponse aux faibles doses. Ce sont en effet à ces doses faibles qu'est en général exposée la majorité de la population. Le problème est que ces effets étant ténus, ils ne sont pas observables. Il s'agit donc d'extrapoler, à partir des données du domaine observable, ce qui est susceptible de se produire dans le domaine non observable. Différents modèles mathématiques d'extrapolation s'ajustent de manière satisfaisante aux données dans le domaine observable. Ils permettent d'estimer la relation dose-réponse en dehors du domaine observable mais cette relation ne peut être validée.

Pour les cancérigènes non génotoxiques, il est admis qu'il existe un seuil de dose, en deçà duquel il n'y a pas d'effet. Il s'agit donc de déterminer quelle est la valeur de ce seuil. Elle peut être parfois déterminée à partir d'études épidémiologiques. Elle est obtenue le plus souvent à partir d'études expérimentales, chez le rongeur par exemple. Il faut donc, dans ce cas, définir la plausibilité de la transposition à l'espèce humaine des données animales. On est ici dans le principe de la décision sous incertitude, à partir de données scientifiquement établies.

Pour les cancérigènes non génotoxiques mais capables d'induire directement des cancers, il est nécessaire d'évaluer si la relation dose-réponse pour ces agents est fonction ou non d'une valeur-seuil. Le cas le plus connu de cancérigène de cette nature est celui de la dioxine. L'agence américaine de protection de l'environnement (EPA) aux Etats-Unis, qui considère la dioxine comme un cancérigène complet estime que cette molécule doit être traitée comme n'ayant pas de seuil d'action. En revanche, la plupart des autres comités internationaux d'experts retiennent comme mécanisme d'action de la dioxine un effet de promotion dans le processus de cancérogenèse, et, par conséquent, estiment qu'il existe un seuil.

De la transposition des données d'une population à une autre...

Quelle est la validité de la transposition des résultats observés sur une population vers une autre, dans le domaine observable ? Par exemple, la relation dose-réponse observée pour le risque de cancer du sein dû aux rayonnements ionisants chez les survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki est-elle valide pour estimer le risque d'une exposition d'une population française à ces mêmes rayonnements 50 ans plus tard ? Il n'y a pas de réponse simple à cette question, mais il est clair que plus on s'éloigne dans le temps et dans l'espace, plus les incertitudes sont importantes.

Bien entendu, le problème est encore plus aigu lorsqu'il faut effectuer des transpositions de l'animal à l'homme, faute de données épidémiologiques. La connaissance du mécanisme d'action et surtout sa conservation d'une espèce à l'autre est dans ce cas un élément important, quoique rarement déterminant.

L'estimation de l'allure de la relation dose-réponse contribue à l'établissement d'une causalité qui permettra de définir des priorités sanitaires d'action, une fois connue la distribution des expositions dans la population cible. Dans tous les cas, il s'agit d'une approche par agent cancérigène et il est en pratique impossible de prendre en compte des expositions multiples.

Comment interviennent les facteurs génétiques de susceptibilité au cancer ?

Certains cancers peuvent présenter des facteurs génétiques de susceptibilité. Cette origine génétique est parfaitement illustrée par le caractère héréditaire de certains cancers, leur agrégation familiale et, dans certains cas, l'identification des gènes responsables. Citons par exemple une fraction des cancers du sein (chez les personnes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2) et certains cancers du côlon. Les cancers familiaux représentent une faible proportion de l'ensemble des cancers.

La majorité des formes communes de cancer (cancers sporadiques) résulte probablement des effets de multiples variations génétiques à effet modeste et d'autres facteurs de risque (mode de vie, expositions professionnelles...). La prise en compte de facteurs génétiques dans l'étude des associations cancer-environnement pourrait conduire à identifier des niveaux de risque différents dans des sous-groupes d'individus exposés. Par exemple, le risque de cancer de la vessie chez les personnes exposées aux amines aromatiques est différent selon la caractéristique de leur gène NAT2 (codant pour la N-acétyl-transférase, une enzyme de détoxification). Aussi, la non prise en compte de ce facteur génétique dans l'étude de la relation entre le cancer de la vessie et les amines aromatiques conduit à l'estimation d'un risque moyen, donc dilué.

Les polymorphismes génétiques peuvent avoir un impact important au niveau de la population si leur fréquence est élevée. Par exemple, 20 % des cas de cancer peuvent être attribués à un polymorphisme génétique dont l'effet est faible (risque relatif égal à 1,5) mais la prévalence élevée (50 % de la population). Cette part attribuable est la même que pour un gène conférant un risque élevé (risque relatif égal à 5) mais dont la prévalence est faible (5 % de la population).

Un intérêt particulier a été tout d'abord porté sur les polymorphismes de gènes impliqués dans le métabolisme des toxiques chimiques. D'autres polymorphismes de gènes pouvant influencer le risque de cancer, par exemple ceux intervenant dans la réparation de l'ADN, l'immunité, le contrôle du cycle cellulaire, ou la dépendance aux toxiques, sont actuellement étudiés.

Les études réalisées jusqu'à présent ont généralement analysé un nombre relativement restreint de polymorphismes. Les avancées récentes dans l'identification de nouveaux

variants et dans les techniques de génotypage à haut-débit devraient faciliter l'analyse simultanée d'un grand nombre de polymorphismes au sein d'un même gène et de multiples gènes au sein d'une même voie métabolique. Cependant, l'étude simultanée d'un grand nombre de polymorphismes nécessite des tailles d'échantillons considérables. De plus, la quantité importante de données génotypiques ainsi générées nécessite que de nouvelles méthodologies statistiques soient développées.

Comment mesurer l'impact des différents facteurs impliqués dans la survenue d'un cancer ?

Une fois la cancérogénicité d'un agent environnemental établie, la question principale consiste donc à connaître l'impact réel de cet agent sur la survenue de cas de cancer au niveau de la population. En santé publique, la connaissance de cet impact permet de juger de l'intérêt de mesures de prévention visant à réduire ou éliminer l'exposition au cancérogène environnemental dans la population. Cet impact représente donc un élément fondamental permettant de guider les décideurs de santé publique dans l'établissement de priorités dans les politiques de prévention.

Différentes mesures d'impact ont été définies pour évaluer la contribution d'un ou plusieurs facteurs d'exposition de toute nature (environnementaux, comportementaux, alimentaires, médicamenteux...) au développement de nouveaux cas d'une maladie dans la population. Ces mesures dépendent non seulement de la force de l'association entre le facteur d'exposition considéré et la maladie étudiée, mais également de la prévalence de ce facteur dans la population toute entière ou dans différents sous-groupes de cette population.

La mesure d'impact la plus communément utilisée est le risque attribuable (RA), initialement proposé par Levin en 1953 afin de quantifier l'impact du tabagisme sur la survenue du cancer bronchique au niveau d'une population tout entière. Cette mesure d'impact a été progressivement appliquée à tous les types d'exposition et de pathologies.

Les estimations de risque attribuable n'ont de sens que si elles sont rapportées en référence à un niveau d'exposition de base clairement établi. Concernant par exemple le cancer de l'œsophage³ et la consommation d'alcool, si la référence de base est une consommation de 0 à 39 g d'alcool par jour, tous ceux qui consomment plus, sont considérés comme exposés. Le risque attribuable à la consommation d'alcool dans ces conditions de consommation a été calculé ; il est de 70 %. Si le niveau de référence est de 0 à 79 g d'alcool par jour, le risque attribuable n'est plus que de 40 %.

Lorsqu'il y a exposition à plusieurs facteurs, il est possible d'estimer le risque attribuable pour chaque facteur et pour l'ensemble. Si on prend l'exemple du cancer de l'œsophage et l'exposition conjointe à l'alcool et au tabac, les risques attribuables partiels pour la consommation d'alcool (supérieure à 80 g/jour) et le tabagisme (supérieur à 10 g/jour) sont respectivement de 62 et 24 %, traduisant ainsi l'impact plus important de la consommation d'alcool dans la survenue du cancer de l'œsophage.

Conclusion

De multiples facteurs sont susceptibles d'intervenir dans la survenue d'un cancer. Il reste encore beaucoup d'incertitudes sur la valeur du risque attribuable aux différents facteurs étiologiques : alimentation, exposition professionnelle, pollution... L'origine d'une majorité de cancers pourrait être expliquée par les comportements et le style de vie. Cette vision minimise cependant le rôle joué par les agents environnementaux qu'ils soient ou non des

³ D'après l'étude sur le cancer de l'œsophage en Ille et Vilaine (Tuyns et coll., 1977 ; Bénichou, 1991)

facteurs d'exposition professionnelle, et pour lesquels une relation causale est d'ores et déjà mise en évidence.

La part effective de l'environnement dépend principalement de la définition que l'on donne aux facteurs environnementaux. On peut distinguer :

- l'environnement chimique comme les pesticides et la dioxine ;
- l'environnement physique comme les rayonnements ionisants, les radiations UV, le radon ;
- les infections virales ou bactériennes qui sont aussi à l'origine de plusieurs types de cancers.

Afin d'aboutir à des propositions concrètes en terme de mesures de prévention, des systèmes de classification du degré de plausibilité de la nature causale d'une association sont couramment utilisés. Celui du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) aboutit à la publication régulière de la classification en cinq niveaux de plausibilité de la nature cancérigène d'une substance chez l'homme : substance cancérigène (groupe 1), probablement cancérigène (groupe 2A), possiblement cancérigène (groupe 2B), inclassifiable (groupe 3), probablement non cancérigène (groupe 4). Les données chez l'homme et l'animal sont prises en compte afin de parvenir à une évaluation globale pour chaque substance et d'aboutir à cette classification.

Depuis 1972, le CIRC a ainsi évalué 900 substances suspectées d'être cancérigènes. Il en a classé 95 dans le groupe 1, 66 et 241 dans les groupes 2A et 2B, 497 dans le groupe 3 et un seul dans le groupe 4.

La prévention du cancer doit associer la réduction du nombre de cancérigènes auxquels l'homme est exposé et la réduction des niveaux d'exposition. Ce dernier point est essentiel même pour des taux d'exposition faible. De grands groupes de population peuvent être exposés à des taux relativement faibles de cancérigènes, mais la réduction de l'exposition aura un effet préventif sur un grand nombre d'individus.

Par ailleurs, des niveaux faibles d'exposition à un agent peuvent s'avérer dangereux dans un contexte d'exposition à plusieurs agents en raison des interactions synergiques possibles. Les relations dose-réponse et la définition de seuils peuvent donc avoir des implications importantes en prévention.

Ainsi, différents types d'études ont abordé les relations entre l'environnement et le cancer. Ils apportent des arguments et des preuves de nature complémentaire. Tous concourent à ce que le processus d'une connaissance validée puisse se construire et aboutir à des guides pratiques et à des recommandations en matière de prévention.

Qu'est-ce que l'Expertise Collective Inserm?

L'Expertise Collective Inserm a pour objet de faire le point, dans un domaine précis, sur l'ensemble des connaissances scientifiques et médicales à partir de l'analyse de toute la littérature scientifique internationale.

Pour répondre à la question posée, l'Inserm réunit un groupe pluridisciplinaire d'experts reconnus composé de scientifiques et de médecins. Ces experts rassemblent, analysent les publications scientifiques (environ 200 articles et documents disponibles en date du dernier semestre 2004 pour cette expertise collective) et en font une synthèse.

Des «lignes forces» sont dégagées –associées parfois à des recommandations–, afin d'aider le commanditaire de l'expertise dans sa prise de décision.

Qui a réalisé cette expertise ?

• Les experts

Denis BARD, évaluation du risque en santé environnementale, École nationale de santé publique, Rennes

Robert BAROUKI, toxicologie moléculaire Inserm UMR-S 490, Paris

Simone BENHAMOU, épidémiologie génétique des cancers, EMI 00-06, Université d'Evry

Jacques BENICHO, biostatistique, Unité de biostatistique, Université et CHU de Rouen

Jacqueline CLAVEL, épidémiologie des cancers de l'enfant, Inserm U170, et registre national des hémopathies malignes de l'enfant, Villejuif

Éric JOUGLA, centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Inserm CépiDc, Le Vésinet

Guy LAUNOY, épidémiologie des cancers, Inserm ERI 3, réseau Francim des registres du cancer, Caen

• La coordination scientifique

Centre d'expertise collective Inserm, Paris, sous la responsabilité de Jeanne ETIEMBLE

Informations pratiques

> Source

Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement
coll. Inserm 2005, 101pp, 15€.

→ Synthèse sur : www.inserm.fr

→ Commandes d'ouvrages :

Tél : 01 44 23 60 82/78 - Mél : editions@tolbiac.inserm.fr

> Contact presse

Séverine Ciancia

Tél : 01 44 23 60 86 - Mél : presse@tolbiac.inserm.fr