

Cancers et substances chimiques

COLLECTION
Fiches repère

ÉTAT DES
CONNAISSANCES
EN DATE
DU 6 MARS 2009

Depuis les années 1930, la production mondiale de produits chimiques a été multipliée par 400. Parmi les 100 000 substances chimiques recensées dans l'Union européenne¹, 30 000 sont produites à plus d'une tonne par an². Toutefois, moins de 3 000 produits ont fait l'objet d'analyses approfondies quant à leur dangerosité et à l'évaluation formelle et quantifiée des risques toxiques et écotoxiques³. Certaines de ces substances peuvent avoir des effets nocifs importants sur l'environnement et la santé, même à faible dose. Parmi celles-ci, on peut citer les amines aromatiques et goudrons de houille utilisés en milieu professionnel, impliqués dans les cancers de la vessie (2 à 14 % des cas), le benzène auquel sont attribuées 5 à 18 % des leucémies et divers produits (bois, nickel, chrome...) responsables de 7 à 40 % des cancers naso-sinusiens⁴. Certains produits suscitent également des inquiétudes du fait de leur caractère persistant dans les milieux, de la difficulté à les mesurer et de la méconnaissance de leur impact environnemental et sanitaire à long terme⁵.

1. CE QUE L'ON SAIT

QUELLES SONT LES MODALITÉS DE CLASSIFICATION DES SUBSTANCES CHIMIQUES⁶ ?

Classification par substances⁷ : deux classifications sont disponibles, proches, mais non superposables :

- la **classification de la directive européenne 67/548/CEE** (relative à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses⁸), fixe la liste des substances classées cancérigènes, mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction (CMR). Cette réglementation ne concerne que les substances chimiques qui sont classées en trois catégories de danger⁹ selon les risques identifiés. Cette classification comporte, à ce jour, plus de 260 substances classées et étiquetées CMR de catégorie 1 ou 2 ;
- la **classification établie par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC)**, filiale de l'Organisation mondiale de

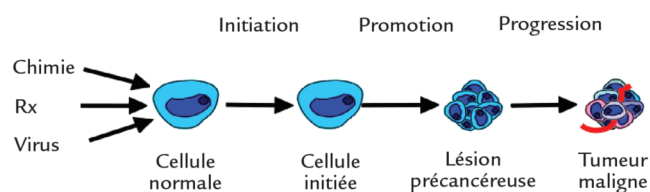
la santé (OMS). Cette classification, n'ayant pas valeur réglementaire en France, s'applique à l'environnement général au sens large et comprend des agents, des groupes d'agents, des mélanges et des circonstances d'expositions cancérigènes. Il les distingue en 4 groupes¹⁰ de risques.

Classification selon la structure chimique des substances : composés aromatiques, aliphatiques.

Classification des agents selon leur mode d'action principal¹¹ :

- **Agents ayant une action sur les cellules :** Il existe deux types de cancérigènes :
 - les **génétoxiques initiateurs** agissent directement sur les gènes en initiant la première étape du processus de cancérisation par mutations géniques. Il est généralement admis que ces agents induisent des effets sans seuil, c'est-à-dire qu'un seul contact avec ce type d'agent est susceptible d'induire un excès de risque de cancer, quel que soit le niveau d'exposition.
 - les **non génotoxiques** qui n'agissent pas directement sur les gènes, mais participent au processus de cancérogenèse (stade

MODÈLE GÉNÉRAL DE LA CANCÉROGÉNÈSE



Source : centre François Baclesse, Caen

1. Afsset : Substances chimiques, décembre 2005

2. Reach : Ministère de l'Écologie, 13 décembre 2006

3. Afsset : Substances chimiques, décembre 2005

4. Afsset : Cancer et environnement, décembre 2005

5. Afsset : Substances chimiques, décembre 2005

6. Afsset : Substances chimiques, décembre 2005

7. Afsset : janvier 2006

8. Transposée en droit français, à l'annexe I de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié

9. Catégorie 1 : substances cancérigènes pour l'homme ; catégorie 2 : substances pour lesquelles on dispose d'éléments justifiant une forte présomption de leur effet cancérigène, mais aucune donnée sur l'homme ; catégorie 3 : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles, mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante

10. Groupe 1 : agents cancérigènes pour l'homme ; Groupe 2A : agents probablement cancérigènes pour l'homme ; Groupe 2B : agents peut-être cancérigènes pour l'homme ; Groupe 3 : agents inclassables quant à leur cancérigénicité pour l'homme ; Groupe 4 : agents probablement non cancérigènes pour l'homme

11. Inserm : Approche méthodologique du lien avec l'environnement, 2005

de promotion ou de progression) en favorisant la prolifération, plus ou moins contrôlée, des cellules mutées ou « initiées ». Pour ces substances, il existe un seuil à partir duquel les effets apparaissent. Toutefois, de nombreux composés qui ne sont pas génotoxiques, peuvent provoquer un stress oxydant (dioxine) pouvant altérer indirectement l'ADN. Il est donc nécessaire d'évaluer si la relation dose-réponse pour ces agents est fonction ou non d'une valeur-seuil.

- **Agents ayant une action biologique** (perturbateurs endocriniens) : Certaines substances, ou perturbateurs endocriniens, interagissent avec le système endocrinien en induisant des effets nocifs sur les individus et/ou leur descendance¹². Ces substances agissent soit indirectement sur la production, le stockage, le transport, la diffusion et l'élimination des hormones naturelles, soit directement au niveau des récepteurs cellulaires. Parmi les molécules présentant des effets de perturbateurs endocriniens, on peut citer notamment la dioxine, les pesticides organochlorés ou organophosphorés et les PCB (polychlorobiphényles).

DE QUELS CHIFFRES DISPOSONS-NOUS ?

Une enquête réalisée en 2005 par l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS), pour le ministère du Travail, a estimé à 4,8 millions de tonnes la quantité des agents chimiques cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) consommée en France. La part prépondérante de cette consommation (83 %) est corrélée à l'utilisation d'agents chimiques CMR appartenant à 3 grandes familles chimiques¹³ :

- les composés aromatiques (23,3 % de la consommation) tels que le benzène (classé catégorie 1 par l'Union européenne et groupe 1 par le CIRC), dont la consommation a été estimée à plus de 700 000 tonnes (hors produits pétroliers). Le benzène est utilisé principalement comme solvant et réactif de synthèse¹⁴ ;
- les composés aliphatiques (22,2 %) en particulier le formaldéhyde, classé catégorie 3 par l'Union européenne et groupe 1 par le CIRC¹⁵. Sa consommation a été estimée à plus de 126 000 tonnes en 2005¹⁶. Il est utilisé dans un grand nombre de secteurs d'activité, notamment dans les produits de construction et de consommation d'usage courant (bricolage, meubles, produits d'entretien, cosmétiques...) ;¹⁷
- les halogénés chlorés (37,7 %) notamment le chlorure de

vinyle, classé catégorie 2 par l'Union européenne et dont la consommation annuelle s'élève à 1 000 000 tonnes. Il est utilisé pour la synthèse du PVC¹⁸.

Pour 10 agents chimiques CMR, la consommation est supérieure à 100 000 tonnes par an alors que pour 168 CMR, la consommation était très faible ou nulle¹⁹.

QUELLES SONT LES SOURCES D'EXPOSITION, LES VOIES DE CONTAMINATION ET LEUR IMPACT SANITAIRE ?

Compte tenu du nombre et de la diversité des substances chimiques et de leur incorporation dans les produits de consommation courante, les possibilités de contamination pour l'homme sont multiples et peuvent être concomitantes (contamination par inhalation, par voie transcutanée ou par ingestion)²⁰.

En outre, les niveaux d'exposition diffèrent en fonction des produits, en particulier :

- selon les modalités de fabrication : substances utilisées dans les étapes de fabrication, sans que celles-ci soient présentes dans le produit fini, substances néoformées produites au cours du procédé de fabrication et susceptibles d'être relarguées...
- selon leurs usages et leurs destinations (professionnels ou grand public) : substances relarguées en particulier par les matériaux de construction et de décoration à destination des particuliers. Ainsi, certains solvants de peinture grand public génèrent moins de 1 % d'émissions lors de leur fabrication mais plus de 90 % lors de l'application alors qu'une population importante utilise ces peintures sans aucune protection²¹.

Parmi les dispositifs permettant de suivre et d'évaluer les expositions, la biosurveillance constitue un outil important et prometteur de mesure directe de l'exposition totale en intégrant les différentes sources et voies d'exposition. Elle prend également en compte les différences physiologiques interindividuelles (concernant notamment l'absorption, la métabolisation mettant en œuvre les moyens de détoxification et l'élimination lors de la respiration, ou plus généralement, l'excrétion urinaire de la substance ou de ses métabolites...), ainsi que les facteurs associés au comportement et aux activités de chacun. Il s'agit de mesurer dans les liquides et les tissus biologiques (sang, urine, cheveux, salive, lait maternel) des indicateurs biologiques ou « biomarqueurs »

12. Expertise collective INSERM : Cancer et environnement, 2008

13. INRS : Utilisation des CMR en France : base de données, mise à jour octobre 2007

14. INRS : Point de repère, inventaire des produits chimiques CMR utilisés en France en 2005, Cahiers de notes documentaires, 4e trimestre 2006

15. InVS : Rapport d'expertise : exposition professionnelle au formaldéhyde et effets sur la santé, septembre 2006

16. Actu-environnement, 12 juillet 2007

17. Afsset : Formaldéhyde et air intérieur, recommandations, communiqué de presse, juillet 2008

18. Actu-environnement, 12 juillet 2007

19. INRS : Hygiène et sécurité du travail, cahiers de notes documentaires, 4e trimestre 2006-205

20. Afsset : Substances chimiques, décembre 2005

21. Afsset : Substances chimiques, décembre 2005

22. Colloque européen sur la biosurveillance humaine : « Des biomarqueurs à la biosurveillance humaine comme instrument de soutien à la politique de santé environnementale », 4-5 novembre 2008

Voies de contamination	Substances chimiques	Cancers associés ²³
Aliments	TCDD (dioxine)	Hémopathies malignes (facteur débattu) sein (facteur débattu)
Eau	Arsenic, Cadmium, Chrome, Nickel	Poumon
Air Extérieur	Benzène	Hémopathies malignes (leucémies) Thyroïde (facteur débattu)
Air Intérieur	Formaldéhyde	Nasopharynx ²⁴ . Leucémie (débattu)
Exemples d'agents cancérogènes du groupe 1 selon le CIRC (cancérogènes pour l'homme) répartis par milieu Source : d'après Afsset, Cancer et environnement, 2006		

qui peuvent témoigner d'une exposition à des substances toxiques pour la santé humaine (biomarqueurs d'exposition ou d'imprégnation), ou de leurs effets sur le corps humain (biomarqueurs d'effet)²².

Expositions professionnelles aux substances chimiques

L'industrie chimique (dont la pharmacie) est le principal secteur concerné. Selon l'enquête SUMER (SURveillance MEDicale des Risques professionnels), réalisée en 2002-2003 et publiée par le ministère du Travail en mars 2006 :

- 38 % des salariés (soit près de 7 millions de personnes) ont été exposés à un ou plusieurs agents chimiques en 2003 (alors que cette proportion était de 34 % en 1994) ;
- 2,3 millions de personnes (13,5 % des salariés) seraient exposées à des agents cancérogènes (soit 1 % de plus qu'en 1994) ;
- 70 % des salariés exposés sont des ouvriers et 20 % des professions intermédiaires de l'industrie ;
- enfin, même si les protections collectives ont été diffusées, les expositions aux CMR sont inégalement maîtrisées. Ainsi, 23 % des personnes exposées au benzène (en dehors du benzène issus des carburants), ne bénéficieraient d'aucune protection collective.

Expositions environnementales aux substances chimiques²⁵ : problématique multifactorielle rendant l'estimation de l'exposition difficile (multiplicité des agents concernés, cumul d'expositions, expositions aux faibles doses, importance de la durée et de la période d'exposition).

Les données disponibles sont limitées lorsqu'il s'agit de sources diffuses et non industrielles (sources domestiques ou agricoles). En outre, certaines substances, fortement rémanentes, perdurent dans les milieux, à partir desquels elles seront len-

tement et progressivement relarguées, et notamment :

- les produits organochlorés résultant de la contamination des sols de bananeraies en Guadeloupe et en Martinique par du chlordécone, alors qu'il a été interdit depuis plus de dix ans²⁶. Ce produit, classé « agent peut-être cancérogène pour l'homme » par le CIRC (classe 2 B), est un facteur de risque actuellement débattu pour le cancer de la prostate ;
- les polluants organiques persistants (POP) tels que le PCB (polychlorobiphényle), facteur de risque débattu pour les cancers de la prostate et du sein et le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), facteur de risque débattu pour les hémopathies malignes et le cancer du sein. Ces produits s'accumulent dans les sédiments, les tissus végétaux et animaux, contaminant ainsi l'ensemble de la chaîne alimentaire jusqu'à l'homme (phénomène de bioamplification)²⁷.

QUE SAIT-ON DES FACTEURS ET DES PROCESSUS MIS EN JEU?

Il est difficile d'isoler un facteur de risque et d'évaluer avec précision les niveaux d'exposition individuels. En effet, les expositions sont souvent multiples et font intervenir différents types d'agents. Tout contact avec un agent cancérogène ne va pas forcément induire un cancer chez une personne exposée en raison des facteurs interindividuels de l'intégrité et de la fonctionnalité des organes de détoxification et d'excrétion. Enfin, la prise en compte de facteurs de susceptibilité génétique individuelle (polymorphismes génétiques) pourrait conduire à identifier des niveaux de risques différents dans des sous-groupes d'individus exposés²⁸.

II – CE QUI SE FAIT QUELLES SONT LES DISPOSITIONS RÉGLEMENTAIRES VISANT À LIMITER L'EXPOSITION ?

En population générale

Les valeurs toxicologiques de référence²⁹ (VTR) permettent de caractériser certains risques sanitaires encourus par les populations et d'établir une relation entre une dose externe d'exposition à une substance toxique et la survenue d'un effet nocif. Les VTR sont des indices toxicologiques établis par des instances internationales (OMS) ou des structures nationales³⁰ ; elles sont généralement spécifiques pour un effet donné, une voie et une durée d'exposition. Elles sont principalement élaborées pour des expositions sur la totalité de la durée de vie de l'individu mais peuvent être également définies pour des périodes plus courtes (expo-

23. Expertise collective Inserm : Cancers et environnements, octobre 2008

24. InVS : Exposition professionnelle au formaldéhyde et effets sur la santé, septembre 2006

25. Afsset : Substances chimiques, décembre 2005

26. Ifen 2006

27. Afsset : Substances chimiques, décembre 2005

28. Inserm : Approche méthodologique du lien avec l'environnement, 2005

29. InVS : Valeurs toxicologiques de référence, méthode d'élaboration, mise à jour février 2002

30. ATSDR, US EPA, Health Canada, RIVM...

sitions aiguës et subchroniques). On distingue les VTR sans seuil d'effet, pour lesquelles on détermine la relation entre l'exposition et la probabilité d'apparition de l'effet nocif (généralement le cancer) et les VTR à seuil d'effet, pour lesquelles on détermine, une dose maximale sans effet nocif observable ou à défaut, une dose minimale pour laquelle on observe un effet nocif.

En milieu professionnel³¹

Le code du travail impose au chef d'établissement, de procéder notamment à une évaluation des risques encourus pour la sécurité et la santé des travailleurs. L'employeur doit éviter (politique de substitution) ou réduire (politique de protection collective ou individuelle), aux niveaux les plus faibles possibles, l'exposition des personnes aux polluants présents dans l'air des lieux de travail³². Ces valeurs limites d'exposition professionnelle (ou VLEP), sont soit **des valeurs limites admises à caractère indicatif (VL)**, soit **des valeurs limites réglementaires (indicatives-VRI ou contraignantes-VRC)**. Pour les agents CMR, la vérification du respect de ces valeurs limites est effectuée par un organisme agréé. De plus, lorsqu'un risque d'exposition à un agent CMR a été identifié, des mesures spécifiques doivent être mises en œuvre, en particulier le développement de méthodes alternatives ou l'utilisation de produits de substitution³³ présentant un risque moindre pour la santé. Lorsque ni la suppression ni la substitution ne sont possibles, d'autres mesures de prévention sont à envisager pour réduire les expositions au risque cancérigène (travail en système clos, mesures de protection collective – captage à la source, automatisation..., port d'équipements de protection individuelle).

Obligations imposées au fabricant de produits chimiques: règlement européen REACH (enRegistrement, Evaluation, Autorisation, restriction des substances CHimiques), d'application obligatoire depuis le 1^{er} juin 2008. Cette réglementation concerne plus de 30 000 substances chimiques et prévoit notamment:

- l'enregistrement, avant leur mise sur le marché, de toutes les substances chimiques produites ou importées à plus d'une tonne/an;
- l'autorisation des CMR 1 et 2 avant leur mise sur le marché. Cette procédure vise, à plus ou moins long terme, à éliminer progressivement ces substances du marché. Cependant, les CMR pour lesquels il existe un seuil en-dessous duquel ils sont considérés sans risque resteront utilisables si le producteur prouve qu'il est capable de maîtriser les risques, notamment en assurant un niveau d'exposition inférieur à ce seuil;
- l'évaluation des essais, des dossiers d'enregistrement et des substances;
- des restrictions à la production et à l'utilisation des substances chimiques.

Il est à noter que le règlement européen CLP (n° 1272/2008), en vigueur depuis le 20 janvier 2009, fixe de nouvelles règles de classification, d'emballage et d'étiquetage des substances et des mélanges³⁴. Le règlement CLP va remplacer progressivement puis abroger totalement, en 2015 (sauf dispositions particulières), le système européen préexistant et notamment la directive 67/548/CEE.

QUELLES SONT LES POLITIQUES GÉNÉRALES MISES EN ŒUVRE PAR LES POUVOIRS PUBLICS?

Le tableau ci-dessous, non exhaustif, illustre les principales approches retenues.

Approche par milieu (professionnel ou environnemental)	Risque/substance	Pathologie
<ul style="list-style-type: none"> ■ Plan santé au travail 2005-2009 ■ Plans environnementaux: <ul style="list-style-type: none"> ● plan national santé-environnement (PNSE) 2004-2008 regroupant l'ensemble de ces politiques et mesures (et notamment la biosurveillance qui doit être reprise dans le PNSE2) ● Grenelle de l'environnement: groupe 3 « instaurer un environnement respectueux de la santé » et sa déclinaison dans le PNSE2 ● Air intérieur: amélioration de l'air intérieur (polluants volatils) ● Air extérieur: <ul style="list-style-type: none"> - Stratégie visant à la « réduction des émissions de substances toxiques prioritaires » lancée en 2004 s'achèvera en 2010 - Le Programme national de réduction des émissions de polluants atmosphériques (SO₂, NO_x, COV, NH₃) - 2003-2010. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Plan Chlordécone, en cours ■ PIRP (Plan interministériel de réduction des risques liés aux pesticides) 2006-2009 ■ Programme de réduction des pollutions par les produits phytosanitaires (août 2000) ■ Plan PCB (polychlorobiphényles) ■ Plan éthers de glycol (février 2003) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Plan cancer 2003-2007 ■ 2^e élan cancer

31. INRS ED 5013 : Cancers professionnels

32. J.C Pairon et coll, Les cancers professionnels, éd Margaux Orange, 2000

33. AISS 2006 : Amiante, vers une interdiction mondiale

34. Selon le règlement CLP, la classe de danger « cancérogénicité » est divisée en 2 catégories :

- la catégorie 1 regroupant les cancérogènes avérés ou présumés pour l'être humain : catégorie 1A (agents dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est avéré) et catégorie 1B (agents dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé)
- la catégorie 2 regroupant les agents suspectés d'être cancérogènes pour l'être humain