

Version mars 2018

Factsheet

Substances cancérogènes à seuil d'effet

Michael Koller

Résumé

En matière de protection des travailleurs, toutes les substances cancérogènes étaient jusqu'à présent considérées comme des substances sans seuil d'effet. Or celles-ci peuvent provoquer un cancer même à des doses minimales. Le respect du principe de minimisation permet de maintenir ce risque à un niveau aussi faible que possible.

En l'état actuel de nos connaissances, il s'avère cependant que de nombreuses substances cancérogènes présentent un seuil de concentration au-dessous duquel le risque de cancer n'est pas accru. Pour ces substances, le respect de la VME vaut respect du principe de minimisation. En ce qui concerne les mesures à prendre pour la protection des travailleurs, il est donc essentiel de pouvoir distinguer les deux types de substances cancérogènes. Dans la liste suisse des valeurs limites d'exposition aux postes de travail, les substances cancérogènes qui, selon la Suva, possèdent un seuil de concentration sont signalées par une notation spéciale depuis 2016.

Introduction

En Suisse, les substances cancérogènes sont classées selon les trois catégories suivantes:

- C1_A Substances que l'on **sait** cancérogènes pour l'homme. Le classement s'appuie principalement sur des preuves obtenues chez l'homme.
- C1_B Substances **probablement** cancérogènes pour l'homme. Le classement s'appuie principalement sur des preuves obtenues chez l'animal.
- C2 Substances **potentiellement** cancérogènes pour l'homme. Le classement dans cette catégorie s'appuie sur des preuves justifiant une suspicion d'effet cancérogène, mais insuffisantes pour un classement de la substance dans la catégorie C1.

La désignation des trois catégories correspond à celle du règlement CLP¹ de l'UE. Le classement dans une catégorie donnée peut toutefois différer du règlement CLP, car la Suva décide de façon indépendante (en accord avec la commission suisse des valeurs limites) de la classification.

Lors de la classification d'une substance dans l'une de ces catégories, seule la puissance des preuves disponibles concernant la cancérogénicité est analysée. Les autres facteurs tels que le degré d'exposition à cette substance nécessaire au déclenchement d'un cancer ne sont pas pris en considération. C'est la raison pour laquelle on trouve dans une même catégorie des substances cancérogènes de niveaux très différents ainsi que des cancérogènes avec et sans seuil d'effet. C'est ainsi que les produits carnés (notamment la viande fumée, fermentée, salée, embossée) ont été classés sans ambiguïté comme cancérogènes par l'OMS [1] et qu'ils figurent dans la même classe, la plus haute, qu'une substance au pouvoir cancérogène élevé comme l'aflatoxine par exemple – et ce, bien qu'il faille des quantités de saucisse infiniment plus importantes (plusieurs puissances de dix de plus) que d'aflatoxine pour déclencher un cancer. Cette façon rudimentaire de classer les substances cancérogènes a donné lieu à maintes reprises à des critiques [2]. A ce propos, parmi les plus de 900 substances examinées par l'OMS, seul le caprolactame est classé comme probablement non cancérogène – toutes les autres substances étant, à des concentrations suffisamment importantes (souvent non pertinentes dans la vie quotidienne), au moins «potentiellement» cancérogènes ou non classifiables.

Un type de classification ainsi simplifiée peut être à l'origine d'erreurs d'évaluation et de peurs chez les lecteurs non avertis. Connaître uniquement la catégorisation des substances cancérogènes ne suffit pas pour pouvoir estimer correctement le risque de cancer. Il faut pour cela une analyse globale du risque incluant le potentiel et le mécanisme de cancérogenèse. Des approches pour une autre classification des substances cancérogènes ont été élaborées [3], mais elles ne sont pas encore assez avancées et ne sont pas (encore) utilisées. La caractérisation des substances cancérogènes présentant un seuil d'effet représente un premier pas vers une catégorisation plus pertinente. En effet, le principe de minimisation ne s'applique pas pour ces substances. La Suva a introduit cette distinction en 2016. Ce factsheet vise à en expliquer les bases scientifiques et la signification pour la pratique.

Comment se forme un cancer?

Les lésions de l'ADN constituent l'étape décisive dans la genèse d'un cancer. Celles-ci sont très fréquentes et se produisent plusieurs milliers de fois par jour dans une cellule. La plupart d'entre elles ne sont toutefois pas définitives, soit parce que la cellule peut les réparer, soit parce qu'elle en meurt. Mais qu'apparaisse une lésion permanente et héréditaire de l'ADN (c'est-à-dire une mutation), alors celle-ci peut représenter la première étape de la genèse d'un cancer. Cela n'est cependant le cas que si la mutation affecte une région déterminée de l'ADN,

¹ Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage (CLP) des substances et des mélanges.

par exemple un gène suppresseur de tumeur² ou un proto-oncogène³. Cette première étape de la cancérogenèse est appelée **initiation** (voir fig. 1) [4]. Elle résulte de l'effet de substances dites génotoxiques, c'est-à-dire de cancérogènes qui, en réagissant physiquement avec l'ADN, provoquent des mutations au niveau des gènes ou des chromosomes. On distingue divers types de mutations:

- Mutations géniques: elles peuvent résulter de modifications chimiques de l'ADN (adduits à l'ADN) ou de cassures de brins d'ADN, ce qui entraîne des erreurs lors de la lecture du brin d'ADN altéré au cours de la réplication.
- Anomalies chromosomiques de structure: il s'agit d'altérations de la structure des chromosomes que l'on observe par exemple après des cassures chromosomiques suivies de la perte ou de la reconstitution par combinaison anormale de parties d'un chromosome. Les substances à l'origine de telles cassures chromosomiques sont dites clastogènes.
- Anomalies chromosomiques de nombre: il s'agit d'anomalies du nombre de certains chromosomes (encore appelées aneuploïdies). Elles résultent notamment de problèmes affectant la division cellulaire et le fuseau mitotique. Les cancérogènes à l'origine de telles anomalies numériques sont dits aneugènes.⁴

La réaction avec l'ADN peut se produire avec le cancérogène même ou avec l'un de ses métabolites. Dans le premier cas, on parle de substance génotoxique directe, et de substance génotoxique indirecte dans le second. Parmi les cancérogènes directement génotoxiques, on peut citer les époxydes, les imines ou les alkyles. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les nitrosamines, les amines aromatiques ou le carbamate constituent en revanche des exemples de substances génotoxiques indirectes.



Fig. 1: «modèle multi-étapes» avec les différentes étapes de la genèse d'un cancer

² Un gène suppresseur de tumeur est un gène dont le produit inhibe la formation d'une tumeur. Ceci se produit par l'inhibition de la prolifération cellulaire résultant d'une mutation.

³ Un proto-oncogène est un gène présent dans une cellule saine qui se transforme en oncogène sous l'effet d'une mutation. Un oncogène code pour une protéine qui favorise la prolifération des cellules mutées et permet ainsi le développement d'une tumeur.

⁴ Selon la définition utilisée, les aneugènes sont également comptés au nombre des cancérogènes non génotoxiques (voir plus bas).

L'initiation seule ne suffit en général pas pour qu'une tumeur maligne se développe à partir d'une cellule porteuse d'une mutation. D'autres étapes sont pour cela nécessaires.

L'étape suivante de la cancérogenèse s'appelle la **promotion**. Sous l'effet d'autres substances cancérogènes, on assiste à la prolifération des cellules initiées et à l'apparition d'une lésion préneoplasique.

Des cancérogènes non génotoxiques interviennent au cours de la promotion. Ceux-ci ne réagissent pas directement avec l'ADN, mais sont impliqués dans des mécanismes favorisant l'apparition d'un cancer. Ces processus comprennent notamment la stimulation de la fréquence de division cellulaire, le déclenchement d'inflammations chroniques, l'inhibition des enzymes réparatrices, la formation de ROS (Reactive Oxygen Species ou espèces réactives de l'oxygène), l'inhibition de l'apoptose et du système immunitaire, ou bien l'activation de récepteurs tels que le récepteur d'aryl d'hydrocarbure (aryl-hydrocarbon receptor ou AhR) ou celui des œstrogènes (ER). Parmi les altérations non génotoxiques, on compte aussi souvent des phénomènes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN, l'acétylation des histones ainsi que des altérations touchant l'ARN non codant. Le terme «épigénétique» est défini de diverses manières. Pour notre part, nous entendons par là des effets permanents ou héréditaires du phénotype ou de l'activité génique par des altérations des chromosomes, sans modification de la séquence d'ADN. Cette définition s'appuie, pour l'essentiel, sur celles de la conférence de Cold Spring Harbor (2008) [5] et de la feuille de route du NIH pour les projets d'épigénomique (à partir de 2013) [www.roadmapepigenomics.org]. Les substances non génotoxiques agissent par conséquent comme des promoteurs, c'est-à-dire qu'elles favorisent la prolifération des cellules endommagées par un initiateur. En général, une exposition à des substances non génotoxiques à des concentrations relativement élevées et pendant une durée prolongée est nécessaire pour qu'un promoteur produise son effet. Contrairement aux processus génotoxiques, les mécanismes non génotoxiques ne sont pas stochastiques (ils ne se produisent donc pas au hasard).

La **progression** constitue la dernière étape du modèle multi-étapes. A ce stade, on assiste à une dégénérescence maligne irréversible de la lésion préneoplasique par l'apparition d'autres altérations génétiques. Ces dernières comprennent surtout des altérations structurales génotoxiques des chromosomes par des substances clastogènes. La tumeur maligne croît désormais de façon autonome.

Substances cancérogènes sans seuil de concentration

Les substances génotoxiques n'ont pas de seuil de concentration cancérogène connu. Même des concentrations minimales peuvent – du moins en théorie – provoquer un cancer (fig. 2). De même, les cancérogènes pour lesquels les données disponibles ne permettent pas de savoir avec certitude s'il existe ou non un seuil de concentration sont traités par précaution comme des cancérogènes sans seuil de concentration.

En réalité, il est probable que les cancérogènes «sans seuil de concentration» possèdent également un seuil [6], car toute dégradation du matériel génétique

n'entraîne pas une néoplasie maligne. La cellule touchée dispose en effet de divers mécanismes (réparation de l'ADN, régulation du cycle cellulaire, apoptose, détoxification ou phénomènes immunologiques notamment) pour empêcher l'évolution vers une tumeur maligne. Ces mécanismes ne sont toutefois que d'une efficacité limitée. Ce seuil de concentration est appelé «valeur-seuil biologique» par certains auteurs. Il se situe à un niveau si bas qu'il n'a en général aucune répercussion pour la protection des travailleurs et qu'à titre de précaution, on part du principe qu'il n'existe pas de seuil d'effet.

La valeur-seuil biologique pourrait cependant s'avérer importante dans le calcul des risques de cancer si l'on se fonde sur des expérimentations animales. Celles-ci sont souvent menées avec des doses irréaliment élevées, qui excèdent largement tous les mécanismes de réparation. L'incidence des cancers ainsi observée est alors extrapolée vers le bas pour le risque souhaité au poste de travail, souvent de plusieurs puissances de dix. Les concentrations calculées peuvent être très basses pour les cancérigènes peu puissants et se situer au niveau de la valeur seuil biologique (ou bien au niveau du bruit de fond du cancer). Pour quelques substances cancérigènes, on doit par ailleurs tenir compte du fait qu'elles sont produites de façon endogène par l'organisme humain et que des extrapolations trop fortes font qu'on arrive à ce niveau naturel de concentration. C'est notamment le cas pour l'isoprène ou l'éthanol.

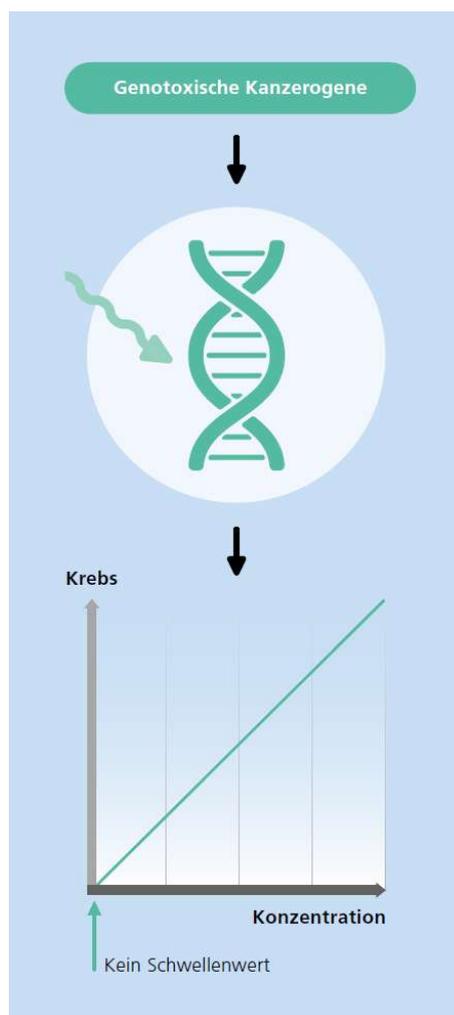


Fig. 2: substances cancérigènes sans seuil d'effet

Substances cancérigènes à seuil de concentration

Il est possible d'observer un seuil d'effet avec les cancérigènes non génotoxiques (fig. 3). Même les cancérigènes agissant uniquement sur les chromosomes peuvent posséder un seuil. Les inhibiteurs de la topoisomérase II⁵ et du fuseau mitotique appartiennent à cette catégorie.

Pour les substances très faiblement génotoxiques, l'effet cancérigène n'est observable qu'à des concentrations élevées et se distingue du bruit de fond naturel. On parle alors de «practical threshold» ou d'«apparent threshold» (seuil fonctionnel ou apparent). Il ne s'agit donc pas à proprement parler d'un véritable seuil d'effet, mais la contribution au risque supplémentaire de cancer est négligeable au-dessous d'une certaine concentration, si bien que celle-ci doit néanmoins être considérée comme le seuil «apparent».

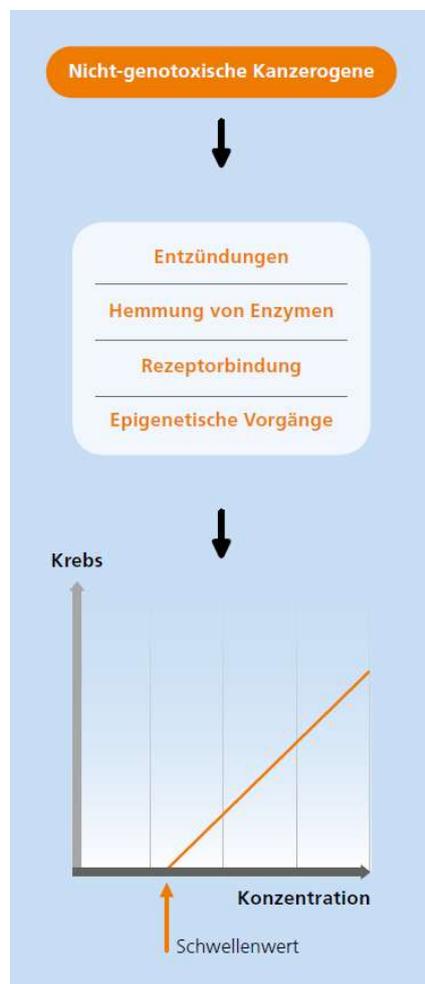


Fig. 3: substances cancérigènes à seuil d'effet

⁵ La topoisomérase II est une enzyme qui facilite le «débobinage» de la double hélice d'ADN.

L'**hormèse** (fig. 4) constitue un phénomène intéressant que l'on peut observer avec certaines substances cancérogènes possédant un seuil d'effet. Au-dessous de ce seuil, l'incidence du cancer pour un niveau de concentration défini est plus faible que l'incidence de base (background) du cancer. Cet aspect a été décrit par exemple avec des hépatocarcinogènes non génotoxiques comme la TCDD (une dioxine) ou avec quelques hormones.

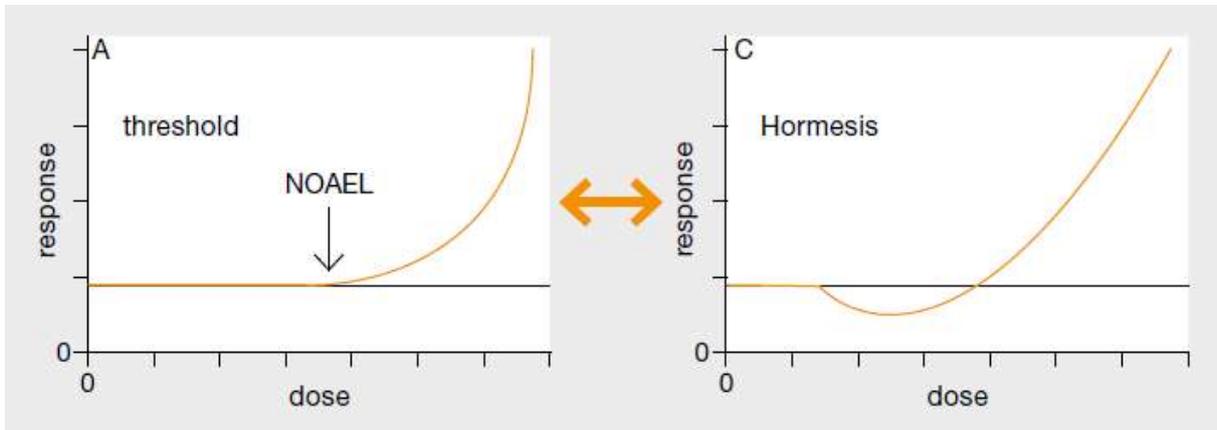


Fig. 4: hormèse

Il n'est pas toujours facile de répondre à la question de savoir s'il existe un seuil d'action et à quel niveau se situe celui-ci, car les substances cancérogènes peuvent agir de différentes façons à la fois. C'est ainsi qu'il existe des substances qui, dans un organe donné, possèdent un seuil pour un effet cancérogène, mais pas dans un autre organe. Une vaste étude portant sur des dizaines de milliers de souris («méga-étude souris») a ainsi montré que le 2-acétyl-aminofluorène exerce un effet sans seuil dans le foie, mais qu'il provoque des cancers de la vessie à partir d'une certaine dose [7]. Le benzo[a]pyrène fournit un autre exemple: ce composé se lie au récepteur d'aryl d'hydrocarbure et agit comme un promoteur non génotoxique; en revanche, le produit de dégradation du benzo[a]pyrène (un époxyde) se lie à l'ADN en tant qu'adduit et exerce donc un effet sur l'initiation. Il agit dans ce dernier cas comme un cancérogène à génotoxicité indirecte.

Différents comités comme le SCOEL (Comité scientifique de l'UE en matière de limites d'exposition professionnelle) [8] ou la DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) [9] signalent spécifiquement les substances cancérogènes possédant un seuil d'action. Le **SCOEL** distingue quatre groupes de substances cancérogènes, deux groupes étant réservés aux cancérogènes avec seuil: le groupe C comprend les cancérogènes génotoxiques avec un «practical threshold», tandis que les cancérogènes non génotoxiques et non réactifs à l'ADN possédant un seuil véritable sont classés dans le groupe D (fig. 5):

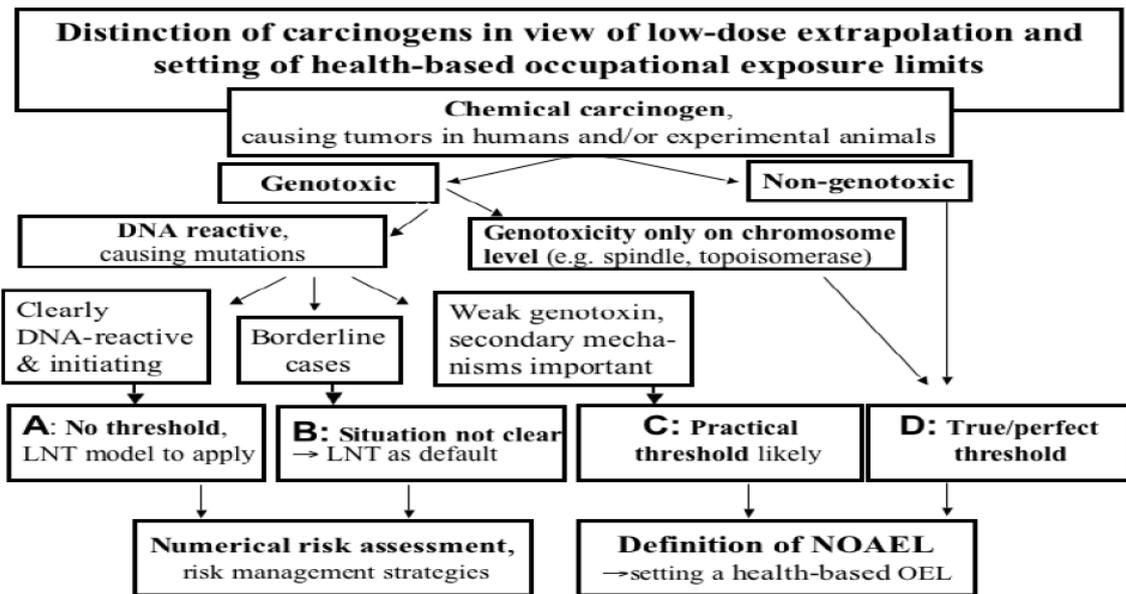


Fig. 5: évaluation des cancérogènes selon le SCOEL [8]

La **DFG** distingue pour sa part cinq catégories de substances cancérogènes, les cancérogènes à seuil d'effet se trouvant dans les catégories 4 et 5. A l'instar de la classification du SCOEL, il existe ici aussi une distinction entre les substances non génotoxiques (classe 4) et génotoxiques (classe 5).

Bien que le **règlement CLP** ne prévoise pas de classes séparées pour les substances cancérogènes à seuil d'effet, on peut cependant, dans certaines circonstances, ranger les cancérogènes C1 à seuil d'effet dans la catégorie C2 (voir «Guidance on the Application of the CLP Criteria» de l'ECHA, chap. 3.6.2.3.2) [10].

Au contraire des classifications du CSLEP ou de la DFG, la **liste suisse des valeurs limites d'exposition** ne comporte pas de classe distincte pour les cancérogènes à seuil d'effet. Au lieu de cela, outre l'indication du caractère cancérogène, elle a introduit le symbole # à côté des substances possédant un seuil d'effet (par exemple C1A#). A la différence de catégories distinctes réservées aux cancérogènes à seuil d'effet dans la classification du SCOEL ou de la DFG, la notation suisse avec le symbole # n'indique pas si une substance est génotoxique ou pas. En revanche, la notation adoptée en Suisse permet de son côté de classer une substance cancérogène dans une catégorie où il est possible d'effectuer directement une comparaison avec la classification de cette substance dans le règlement CLP, car leurs inscriptions concordent. Cela facilite le travail du médecin et de l'hygiéniste du travail sur place.

A l'heure actuelle, 9 cancérogènes sont signalés par la notation #: le butylhydroxytoluène (BHT), le cadmium et ses composés, le dichlorométhane, le phtalate de diéthylhexyle (DEHP), le 1,2-époxypropane, le formaldéhyde, l'hexachlorobutadiène, l'isoprène et le trichloréthylène. Tous sans exception sont des cancérogènes C1B. Au total, la liste suisse des valeurs limites d'exposition comprend 11 cancérogènes C1A (y compris les composés), 68 cancérogènes C1B et 61 cancérogènes C2.

Conséquences sur la protection des travailleurs

Pour les **substances cancérigènes sans seuil d'effet**, on part du principe que même des concentrations infimes peuvent provoquer un cancer. Bien que ces substances «sans seuil» possèdent aussi probablement un seuil biologique, celui-ci se situe en règle générale à une concentration si basse qu'une extrapolation de la relation dose-effet passant par le point zéro semble justifiée pour la protection des travailleurs. Pour les substances cancérigènes sans seuil, le respect d'une VME (valeur limite moyenne d'exposition au poste de travail) ne constitue donc pas une protection absolue contre un risque résiduel de cancer. C'est la raison pour laquelle certains comités scientifiques comme la DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) ou en partie aussi le CSLEP (Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle de l'UE) ou le DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Safety) n'attribuent plus de valeurs limites basées sur la santé pour les cancérigènes génotoxiques. Ils calculent à la place les risques de cancer attendus pour des expositions à des cancérigènes à certaines concentrations. Cela n'est toutefois possible que pour quelques (un petit nombre) substances et le calcul est au demeurant entaché – comme nous l'avons déjà mentionné – de quelques incertitudes.

Lors de la détermination des valeurs limites d'exposition légalement contraignantes, le législateur prend en considération les risques de cancer calculés par les comités scientifiques, mais il doit également tenir compte de la faisabilité et des aspects socio-économiques. Cela explique pourquoi on ne peut exclure un certain risque de cancer même en respectant une VME. Ce risque est d'autant plus bas que la concentration est faible et le pouvoir cancérigène de la substance réduit. Il doit être maintenu au niveau le plus faible possible en minimisant le degré et la durée de l'exposition (principe de minimisation), sachant que ces précautions doivent être réalisables sans mobiliser des moyens excessifs (principe ALARA = **as low as reasonably achievable**).

Pour les **substances cancérigènes à seuil d'effet**, le principe de minimisation ne s'applique pas, car le respect de la VME fait qu'il n'y a pas lieu de s'attendre à un risque accru de cancer. Dans la liste suisse des valeurs limites d'exposition, ces substances sont signalées par le symbole # placé après la notation C.

Les substances C1 pour lesquelles des considérations mécanistes suggèrent l'existence d'un seuil, mais dont le niveau n'est pas encore connu à ce jour, sont traitées comme les cancérigènes sans seuil de concentration, et le principe de minimisation doit s'appliquer. Elles ne sont pas signalées par le symbole #.

La notation # n'accompagne jamais les substances C2, car le principe de minimisation ne doit pas s'appliquer pour ces substances. L'attribution d'une notation # n'aurait ainsi pas de conséquences en ce qui concerne d'éventuelles mesures pour la protection des travailleurs.

Bibliographie

1. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*. 2015;16:1599-1600.
2. Nationalfonds S. Warnungen verwirren Konsumenten. *Horizonte*. 2016;108.
3. Hennes C, Batke M, Bomann W, et al. Incorporating potency into EU classification for carcinogenicity and reproductive toxicity. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*. 2014;70:457-467.
4. Luch A. Nature and nurture - lessons from chemical carcinogenesis. *Nature reviews Cancer*. 2005;5:113-125.
5. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes & development*. 2009;23:781-783.
6. Greim H, Albertini RJ. Cellular Response to the genotoxic insult: the question of threshold for genotoxic carcinogens. *Toxicol Res*. 2015;4:36-45.
7. Poirier MC, Fullerton NF, Kinouchi T, Smith BA, Beland FA. Comparison between DNA adduct formation and tumorigenesis in livers and bladders of mice chronically fed 2-acetylaminofluorene. *Carcinogenesis*. 1991;12:895-900.
8. SCOEL. Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits. European Commission. 2013.
9. DFG. MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. In: Wiley-VCH, ed. Weinheim; 2014.
10. ECHA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Helsinki: ECHA; 2012.